Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Prof.Dr.med.E. Wollheim

Zur Behandlung des Hochdrucks mit verschiedenen blutdrucksenkenden Substanzen.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfasst und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Maria Boteram

aus Bottrop/Westfalen

Würzburg 1956

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543517_0018

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Prof.Dr.med.E. Wollheim

Zur Behandlung des Hochdrucks mit verschiedenen blutdrucksenkenden Substanzen.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfasst und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Maria Boteram

aus Bottrop/Westfalen

Würzburg 1956

Tag der mündl. Prüfung:

6. Dezember 1956.

Referent: Privatdozent Dr.med.J. M o e l l e r

Korreferent: Professor Dr.med.E. W o l l h e i m

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1)	Rauwolfiaalkaloide	1
2)	Basisch substituierte Hydrazinophthalazine	13
3)	Ganglienblockierende Substanzen	
	a) Hexamethonium	24
	b) Pentapyrrolidinium	37
	c) Depotlösung von Hexamethonium- und Pentapyrrolidiniumsalzen	38
4)	Veratrumalkaloide	39
5)	Kombinationspräparate	49
	Zusammenfassung	52
	Literaturangaben ad 1)	55
	" ad 2)	57
	" ad 3)	60
	" ad 4)	64
	" ad 5)	67

Einleitung:

In dieser Zusammenstellung soll eine kurze Übersicht über die moderne Therapie der Hochdruckkrankheiten gegeben werden. Es wird der Versuch unternommen, die allgemein anerkannten Wirkungen der einzelnen blutdrucksenkenden Medikamente und insbesondere schädliche Nebenwirkungen zu schildern.

Beim Studium über die medikamentöse Behandlung des Hochdrucks trennen sich verschiedene Gruppen von Medikamenten ab, die auch hier in der Reihenfolge der Häufigkeit ihres Erscheinens in der Literatur behandelt werden:

1) Rauwolfiaalkaloide
2) Basisch substituierte Hydrazinophthalazine
3) Ganglienblockierende Substanzen
   a) Hexamethonium
   b) Pentapyrrolidinium
   c) Depotlösung von Hexamethonium und Pentapyrrolidinium
4) Veratrumalkaloide
5) Kombinationspräparate

1) Rauwolfiaalkaloide

Nachdem VAKIL[1] 1949 über den therapeutischen Wert der Wurzel von Rauwolfia serpentina, die in der indischen Volksmedizin schon seit Jahrhunderten benützt wird, berichtet hatte, setzte eine intensive chemische und pharmakologische Bearbeitung der Pflanze ein.

Nach STEINEGGER[2] (1954) hat man bisher die folgenden Alkaloide aus der Rauwolfia serpentina isolieren können:

Ajmalin-Gruppe

Bezeichnung:	Bruttoformel:	Isoliert von:
Ajmalin	$C_{20}H_{26}O_2N_2$	S.u.R.H.Siddiqui 1931 van Itallie,Steenhauer 1932
Isoajmalin	$C_{20}H_{26}O_2N_2$	S.u.R.H.Siddiqui 1932 1935
Neoajmalin	$C_{20}H_{26}O_2N_2$	S.u.R.H.Siddiqui 1932 1935
Ajmalinin	$C_{20}H_{26}O_3N_2$	S.u.R.H.Siddiqui 1931 van Itallie,Steenhauer 1932
Ajmalicin	?	S.u.R.H.Siddiqui 1931

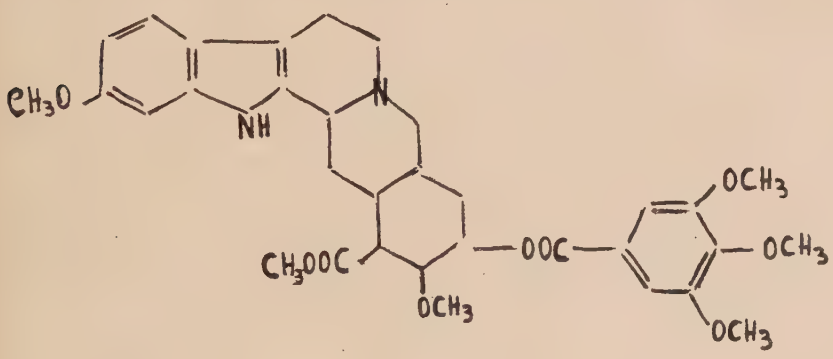
Serpentin-Gruppe

Serpentin	$C_{21}H_{22}O_3N_2$	S.u.R.H.Siddiqui 1931 1932,1935.
Serpentinin	$C_{20}H_{20}O_5N_2$	S.u.R.H.Siddiqui 1931 1932,1935 Van Itallie,Steenhauer 1932

Weitere Alkaloide

Rauwolfinin	$C_{19}H_{26}O_2N_2$	Chatterjee,Bose 1951
Reserpin	$C_{33}H_{40}O_9N_2$	Müller,Schlittler, Bein 1952
Sarpargin	$C_{19}H_{22}O_2N_2$	Stoll,Hofmann 1953
Raupin	$C_{20}H_{26}O_3N_2$	Bodendorf,Eder, Achelis,Kroneberg 1953
Rauhimbin	$C_{21}H_{26}O_3N_2$	Hofmann 1954
Isorauhimbin	$C_{21}H_{26}O_3N_2$	Hofmann 1954
Unbenanntes Alkaloid		H.Siddiqui 1939
Amphoteres Alkaloid		H. Siddiqui 1939
Reserpinin		Schlittler u.Mitarb- 1954

Therapeutische Bedeutung erlangten davon bisher insbesondere Reserpin sowie Gesamtauszüge der Droge. MÜLLER, SCHLITTLER und BEIN[3] (1952) gelang es Reserpin chemisch darzustellen.



(Chemische Formel von Reserpin).

Pharmakologie:

Nach BEIN und Mitarb.[4](1953) besitzt Reserpin einen vorwiegend zentralen Angriffspunkt. Das Wirkungsbild ist charakterisiert durch zentrale sedativ-hypnotische Wirkung, durch Blutdrucksenkung, mässige Atemhemmung, Bradycardie, Miosis, Abführwirkung und Senkung der Körpertemperatur.

Bezüglich der sedativ-hypnotischen Wirkung besteht ein deutlicher Unterschied gegenüber zentral sedativen Pharmaka wie Luminal und Natriumbromid. Es gelang selbst mit relativ hohen Dosen nicht, Tiere in eine Narkose zu versetzen, sondern sie blieben durch äußere Reize stets aufweckbar, um nachher wieder in Schlaf zu fallen. Als zentral ausgelöst wird auch eine Sympathicusdepression angesehen, die sich z.B. in Nickhautvorfall bei Katze und Hund äußert.

Auch die Miosis ist zentral bedingt. Man faßt eine Temperatursenkung als Beeinflussung der Wärmeregulationszentren auf. Der Mechanismus der Abführwirkung ist nicht geklärt; er kann nicht mit demjenigen bekannter darmerregender Stoffe identifiziert werden, da die Wirkung der Raupina durch die üblichen darmhemmenden Pharmaka (Opium und Atropin) wenig oder garnicht beeinflusst wird.

Auch McQUEEN und Mitarb.[5](1954), welche nach Rauwolfia-Gesamtalkaloiden den Blutdruckabfall beim decrebriertem Tier weniger ausgeprägt sahen, führten die hypotensive Wirkung auf eine Hemmung zentral-nervöser Mechanismen zurück. SCHNEIDER und Mitarb.[6] (1954) kamen bei wild geborenen Macaca mulatta Affen zu den gleichen Befunden. BEIN und Mitarb.[4] glauben, daß das pharmakologische Wirkungsbild von Reserpin einem Syndrom entspricht, welches HESS[7] (1947) durch elektrische Reizung bestimmter diencephaler Bezirke erhalten hatte. DASGUPTA und Mitarb.[8] (1953) fanden bei intracysternaler Applikation von Gesamtalkaloiden eine 20 mal stärkere Wirksamkeit als bei intravenöser Verabreichung. Bei intracysternaler Verabreichung von 3 mg Gesamtalkaloiden kam es zu einem plötzlichen Druckabfall bis auf 0, einem Sistieren der Atmung und zum Exitus. Bei Applikation von nur 1-2 mg erfolgte ein Blutdruckabfall, sowie ein Erlöschen der Carotis-Sinusreflexe, die nach 30-50 Minuten wiederkehrten, allerdings nicht in der ursprünglichen Stärke. PLETSCHER und Mitarb.[9] (1955) sowie SHORE und Mitarb. [10] (1955) vertreten auf Grund ihrer experimentellen Befunde die Ansicht, daß die zentralen Wirkungen von Reserpin durch die Freimachung von Serotonin in die Wege geleitet werden.

Es steht fest, daß sowohl das Reinalkaloid Reserpin als auch die Gesamtalkaloide der Rauwolfia eine Blutdrucksenkung verursachen. Trotzdem scheinen die einzelnen Alkaloide in ihrer Wirkung unterschiedlich zu sein. SCHLAGEL und NELSON[11] (1954), welche die alkoholischen Extrakte 9 verschiedener Proben von Rauwolfia-Arten untersuchten, fanden die stärkste blutdrucksenkende Wirkung beim Serpentin und seiner Alkaloidgruppe.

ACHELIS und KRONEBERG [12] (1955) stellten am Hund die Wirkungen der Rauwolfia-Gesamtalkaloide denen des Reinalkaloids Reserpin gegenüber. Die experimentelle Rauwolfia-Gesamtalkaloid-Hypotonie setzte schnell ein, dauerte lange an und ist durch die Auslöschung der Carotissinus-Entlastungsreaktion gekennzeichnet. Die Reserpin-Hypotonie entwickelte sich langsam und ließ Bradycardie und oft eine Verkleinerung der Blutdruckamplitude erkennen. Die Reserpin-Hypotonie zeichnet sich durch eine hohe Empfindlichkeit auf Adrenalin aus, d.h. die Wirkung von Adrenalin wird unter Reserpineinfluß verstärkt (BEIN[13] (1953) - hingegen wird die pressorische Wirkung von Adrenalin durch gereinigte Gesamtalkaloide vermindert oder unterdrückt (DASGUPTA und Mitarb.[14] (1953).

Wirkung auf Herz und Gefäße

Während bisher von einer zentralen Wirkung des Reserpins oder der Rauwolfiagesamtalkaloide die Rede war, konnten McQUEEN und Mitarb.[54], außer einer kutanen Vasodilatation am Kaninchenohr, die durch Ausschalten des Halssympathicus verhindert wurde und somit anzeigt, daß diese Wirkung durch das sympathische Nervensystem verursacht wurde, auch eine direkte vasodilatatorische Wirkung von Reserpin auf die peripheren Gefäße beim anästhesierten Kaninchen nachweisen; und zwar kam es bei Durchströmung der isolierten innervierten Hinterpfote zu einer sofortigen Erhöhung des Perfusionsdruckes und zu einer Vermehrung des Vasomotorentonus zusammen mit einem Abfall des Blutdrucks im System. Wenn der Abfall des Blutdrucks allein durch eine Ausschaltung des Sympathicus zustande gekommen wäre, so hätte erwartet werden müssen, daß der Perfusionsdruck auch abgefallen wäre. Die Tatsache, daß der Perfusionsdruck anstieg, führte die Autoren zu dem Schluß, daß kompensatorische nervale Mechanismen durch einen Blutdruckabfall nicht nervaler Ursache aktiviert würden. Außerdem glaubten die Verff. damit einen Beweis erbracht zu haben, daß Reserpin auch beim Menschen eine direkte periphere vasodilatatorische Wirkung haben könne.

Während MOYER, HUGHES und HUGGINS[15] (1954) bei Hunden unter Rauwolfia eine Abnahme des Minutenvolumens sahen oder ein Gleichbleiben, stellten McQUEEN und Mitarb.[5] beim isolierten Herzen am Tier einen Abfall des Minutenvolumens fest. TRIPOD und MEIER[16] (1954 beobachteten erst bei längerer Einwirkungszeit von Reserpin am isolierten Katzen- und Kaninchenherz eine Abnahme der Herztätigkeit. Auch BEIN und Mitarb.[4] betonen, daß die Blutdrucksenkung nicht auf einer Verminderung der Herzleistung beruhe; das isolierte Kaninchen- und Katzenherz wurde auch durch hohe Konzentrationen Reserpin nicht gelähmt. In situ fanden sie bei Katzen eine Erhöhung des Schlagvolumens; andererseits ergab sich bei Tieren, deren Schlagvolumen vorher erhöht war, eine Erniedrigung desselben. Der periphere Widerstand sank dabei stark ab.

Wirkung auf Nieren und andere Stoffwechselleistungen:

Experimentelle Versuche, die sich mit der Nierenhämodynamik nach Rauwolfia beim Tier befassen, scheinen nicht häufig gemacht zu sein. MOYER[17] (1954), welcher 10 Hunden Reserpin intravenös verabreichte, sah keine signifikante Änderung des Glomerulus-

filtrats und der PAH-Clearance. Nach 4 Stunden, wenn der Blutdruck wieder normale Werte erreichte, schien die Nierendurchblutung geringfügig abgesunken zu sein.

Auf andere Stoffwechselleistungen des Reserpin machten KUSCHKE und FRANTZ[18] aufmerksam, welche bei Kaninchen eine Hyperglykämie mit 0.3 mg/kg und mehr fast regelmässig erzeugen konnten.

Bezüglich der Wirkung des Reserpins als Thyroxin-Antagonist wurden ebenfalls Versuche unternommen. KUSCHKE und GRUNER[19] sahen bei Ratten eine mittels Thyroxin hervorgerufene Stoffwechselsteigerung durch Reserpin aufgehoben.

Klinische Pharmakologie

Beim Menschen sahen REUBI und Mitarb.[20] sowie PERERA[21] ein unterschiedliches Verhalten des Minutenvolumens . HEINTZ und LOSSE[22] glaubten nach der Verabreichung von Raupina bei 71 physikalischen Kreislaufanalysen (Wezler-Böger) zwei Gruppen mit unterschiedlichen Reaktionen unterscheiden zu können, wobei die erste Gruppe einen Abfall des peripheren Widerstandes bei Vermehrung des Schlag-und Minutenvolumens zeigte; bei der zweiten Gruppe war der periphere Widerstand unverändert oder sogar stark angestiegen. Das Schlagvolumen fiel absolut oder relativ ab, ebenso das Minutenvolumen. SCHUMANN[23] sah unter Reserpin bei Verwendung der gleichen sphygmographischen Methode Pulsverlangsamung, Verminderung des Herzminutenvolumens und Senkung des Gefäßwiderstandes.

JAHRMÄRKER[24] konnte eine Verminderung der Kältereaktion unter Rauwolfiabehandlung beobachten. Da nach Wezler-Böger die Kältereaktion als ein reflektorischer Sympathicusreiz aufzufassen ist, würde diese Reaktion einer Sympathicusdepression entsprechen.

Wirkung auf die Nieren

REUBI und Mitarb.[20] sahen einen leichten Anstieg der PAH-Clearance bei Patienten, deren Blutdruck unverändert blieb; eine leichte Senkung trat bei mässigem Abfall des Blutdruckes und eine starke Senkung, wenn der Blutdruck stark abfiel,ein. MOYER,HUGHES und HUGGINS[15] beobachteten, daß beim Steigen des Blutdruckes der renale Plasmadurchfluss sank. Eine Reduktion des Blutdrucks war nicht von signifikanten Änderungen des Glomerulusfiltrates und des renalen Plasmastromes begleitet. DENNIS, HUGHES und MOYER[25] sahen bei Anwendung der üblichen Clearancemethoden keine wesentliche Änderung der renalen Zirkulation. Auch KLEINSORGE und WITTIG[26] sowie ANDREAE und SMITH[27] fanden unter Rauwolfia eine unveränderte Nierenfunktion.

Klinische Beobachtungen

In den folgenden klinischen Untersuchungen wurden entweder Gesamtalkaloide oder Reinalkaloide verwandt. Es gibt eine Vielzahl von Handelsnamen für die einzelnen Präparate (siehe folgende Tabelle).

Gesamtalkaloid-Präparate

Raupina	Wurzelpulver Eingestellt auf 2 mg Gesamtalkaloide/Dragée
Raupinetten	Dragées do. à 1 mg
Raupina liquidum	Tropfen 4 mg/ccm Gesamtalkaloide (in Form von Acetaten) weitgehend befreit von Nebenalkaloiden und Begleitstoffen: daher verstärkte sympathicolytische und sedative Wirkung. - Reserpingehalt 5%.
Rivadescin	Wurzelpulver Standardisierter Gehalt an Gesamtalkaloiden 2.3 mg/Dragée
Rivadescinetten	1 mg/Dragée. Zur Anfangs-und Erhaltungstherapie.
Raudixin	Wurzelpulver 50 mg/Dragée, mit einem bestimmten, am Tier eingestelltem Gesamtalkaloidgehalt
Rauwiloid	2 mg/Dragée. Gesamtalkaloide in Form eines gereinigten Extraktes.

Nur Reserpin enthaltende Präparate

Serpasil	Tbl. Reserpin 0.1 mg Tbl. Reserpin 0.25 mg
Serpiloid	Tbl. Reserpin 0.25 mg
Sedaraupin	Tbl. Reserpin 0.2 mg
Rivasin	Tbl. Reserpin 0.15 mg

VAKIL[1] hat seit 1938 in Indien 20.000 Fälle beobachtet, die er mit Rauwolfia behandelte - und zwar jede Form der Hypertonie und verschiedene Altersgruppen. In seinem Beobachtungsmaterial erzielte er bei den Fällen mit unkomplizierter benigner Hypertonie in 70-80% der Fälle innerhalb von 1 Monat normale Blutdruckwerte. Er verwandte dabei entweder den Rohextrakt der Rauwolfia serpentina oder das isolierte Reinalkaloid Reserpin. Als durchschnittliche Dosis wandte er 4 mg Gesamtalkaloide = 0.25-0.35 mg Reserpin an.

Als Gegenindikation nennt er Diarrhöen und Dysenterie, ebenso vermeidet er die Behandlung bei Coronar- und Cerebralthrombose oder bei Herzdekompensation. Als gelegentlich beobachtete Nebenwirkungen sah er Müdigkeit, Schläfrigkeit, Durchfälle, Verstopfung der Nase, Bradycardie, Übelkeit, Schwindelgefühl und Erbrechen. Als zweckmässige Kombination gibt schon VAKIL diejenigen mit Hexamethonium, Veratrum und Apresolin an. Außerdem gab er zusammen mit Rauwolfia auch Vitamin B und C, Nikotinsäure, Sedativa, Diuretica sowie Aminophyllin und Theobromin.

Über die Kombinationen der einzelnen Medikamente soll noch an anderer Stelle die Rede sein.

In der Folgezeit sind viele Arbeiten über die Behandlung des Hochdrucks mit den Gesamtalkaloiden der Rauwolfia, mit Reinalkaloiden oder über die Kombination mit anderen drucksenkenden Mitteln erschienen. Man dosierte zum Teil höher als VAKIL, zum Teil auch niedriger.

Bezüglich des Zeiteintrittes der blutdrucksenkenden Wirkung mit Rauwolfiagesamtalkaloiden, sahen WILKINS und JUDSON [28] (1953) bei 100 Hypertonikern ein sehr langsames Einsetzen der blutdrucksenkenden Wirkung, aber auch ein sehr langsames Verschwinden. VIDA[29] (1952) beobachtete eine Wirkung nach 6-8 Tagen, HAHN[30] (1954) nach 6 Tagen. HEINTZ und LOSSE[22] (1954) empfahlen deshalb, wenn es nach 8-10 Tagen bei ausreichender Dosierung von Rauwolfia nicht zum Blutdruckabfall kommt, das Medikament bei Verträglichkeit in voller Dosis weiterzugeben. Dabei kam es in manchen Fällen erst nach 3 Wochen zu einem Abfall des Blutdrucks.

DOYLE und SMIRK[31] (1954) sahen bei einer oralen Verabreichung von 2-3 mg Reserpin 3 mal täglich einen auffallenden Blutdruckabfall, der in manchen Fällen noch 12 Stunden nach Absetzen der Dosis bestand. Besonders beobachteten sie eine auffallende Blutdrucksenkung bei Patienten, deren Basaldruck hoch war.

Nach intravenöser Verabreichung von Reserpin scheint der Blutdruckabfall viel schneller einzutreten. TUCHMAN und Mitarb.[32] (1954) fanden den stärksten Abfall 1½-4 Stunden nach der Injektion, ARNOLD und OERTEL[33] (1955) nach 2-3 Stunden. REUBI und Mitarb.[20] (1954) beobachteten bei intravenöser Anwendung von Reserpin eine wechselnde Wirkung des Präparates. Die gleiche Dosis konnte je nach Fall eine hypotensive oder keine Wirkung entfalten, ja sogar bei dem gleichen Patienten an verschiedenen Tagen nicht dieselbe

Wirkung zeigen. ARNOLD und OERTEL[33] fanden, dass bei einer geringen oder fehlenden Senkung der Blutdruckkurve nach intravenöser Verabreichung von 2-3 mg Reserpin auch eine orale Therapie wirkungslos war. Andererseits beobachteten sie, daß eine deutliche Blutdrucksenkung nach intravenöser Verabreichung von Reserpin noch nicht die Aussage erlaubt, ob eine orale Therapie lohnend sein wird. Andererseits gab es Kranke, die nur Wirkung zeigten, wenn das Mittel intravenös eingebracht war, obwohl orale Behandlung vorher schon erfolgt war. HUGHES und Mitarb.[34](1955) sehen in der parenteralen Reserpinbehandlung ein wirksames Mittel in der Behandlung von dringenden hypertonischen Notfällen.

Die Prozentsätze guter Behandlungserfolge bei den einzelnen Autoren variieren beträchtlich und sind nach Dosierung, Dauer der Behandlung, Auswahl der Patienten und Beachtung einer Vorperiode sehr unterschiedlich. Hier einen Vergleich anzustellen, dürfte nahezu unmöglich sein. CHAKRAVARTY und Mitarb.[35](1951) sahen nach Verabreichung von Gesamtalkaloiden bei 80% ihrer Patienten den systolischen Blutdruck um mehr als 15 mm Hg abfallen und bei 100% der Fälle auch den diastolischen Blutdruck um mehr als 10 mm Hg abfallen. HAHN[30] beobachtete unter Raupinabehandlung in 80% seiner Fälle eine Blutdrucksenkung. HERBEUVAL und Mitarb.[36](1954) gaben in 50% ihrer Fälle ohne Nierenbeteiligung eine Besserung des Blutdrucks an. PAULI und FRANZEN[37](1954) gaben mit Gesamtalkaloidbehandlung in 36% der stationären Fälle eine Besserung an und HEINTZ und LOSSE[22] mit Raupina eine gute Wirkung in 38% ihrer Fälle. GALAMBOS[38](1954) und PERERA[21](1954), die bei Benützung von Raudixin, der getrockneten und gepulverten Wurzel der Rauwolfia serpentina dieses Mittel im Gegensatz zu anderen Autoren auch bei schweren chronischen und rasch fortschreitenden Fällen von Hypertonie anwandten, stellten in 2/3 ihrer Fälle einen deutlichen Abfall des systolischen Blutdrucks und auch sogar bei dem übrigen 1/3 immerhin einen merkbaren Abfall fest. Dagegen konnten LÖFFLER und Mitarb.[39](1953) bei 51 mit Serpasil behandelten Patienten nur in 4 Fällen eine anhaltende Senkung des Blutdrucks beobachten. In 6 Fällen kam es sogar zu einem Blutdruckanstieg.

GENEST und Mitarb.[40](1955) verglichen an essentiellen Hypertonikern die Wirkung des Reinalkaloids Reserpin, des gereinigten Extraktes Rauwiloid und des rohen Wurzelextraktes Raudixin.

Betreff der Wirksamkeit, der Häufigkeit und Intensität der Nebenerscheinungen konnten sie keine bemerkenswerten Unterschiede feststellen. Wie die meisten Autoren, sahen sie die größte Wirksamkeit der Rauwolfia bei milder benigner Hypertonie und in Fällen, die als "hyperreactors" oder "Grenzfälle" gekennzeichnet sind. Das sind Hypertoniker mit einer deutlichen emotionalen oder psychosomatischen Komponente, deren Hochdruck unkompliziert und nicht zu weit vorgeschritten ist.

Wirkung der Rauwolfia bei renalen und essentiellen Hypertonien.

Über die Wirkung der Droge bei renalen und essentiellen Hypertonien liegen unterschiedliche Beobachtungen vor; während die einen ein gleichsinniges Ansprechen auf Rauwolfia bei renalen und essentiellen Hypertonien sehen (VIDA[29]; LÖFFLER und Mitarb.[39]; WALSEN[41]; KLAUSGRABER[42]) berichten andere, daß die Fälle mit Nierenbeteiligung weniger gut auf die Rauwolfiabehandlung ansprechen (PERERA[21]; KLEINSORGE und WITTIG[26]; HERBEUVAL und Mitarb.[36]; HÜBNER u.Mitarb.[43]; MEYER-LEDDIN[44]).

Nebenerscheinungen

Wie schon bei den Tierversuchen berichtet worden, kommt es nach Rauwolfia zu Müdigkeit. Diese wird auch beim Menschen als die häufigste Nebenerscheinung beschrieben. SPECKMANN[45](1955) empfiehlt bei Ermüdungserscheinungen den größten Teil der Dosis am Abend zu geben. LÖFFLER und Mitarb.[39] beobachteten in einigen Fällen Trockenheit der Schleimhäute, leichte Müdigkeit, in einem Fall Sinusbradycardie bis unter 40 Schlägen/min, sowie schmerzhaftes Schweregefühl in den Muskeln. DOYLE und SMIRK[31] sahen bei Überdosierung Rötung des Gesichtes, nasale und konjunktivale Rötung, Schläfrigkeit, Depression, Erregung, Schwindel, Brechreiz und Diarrhöen. Diese Erscheinungen können, wie GALAMBOS[38] berichtet, unter Fortführung der Therapie verschwinden. Die Depression kann sogar zu psychiatrischer Therapie führen. SMIRK und McQUEEN[46](1955) sahen Auftreten von Depressionen in 5% ihrer Fälle; sie ersetzten bei 32 Patienten Reserpin durch Rescinamin, einem weiteren Rauwolfia-Alkaloid und glaubten bei ihnen keine Depressionen beobachten zu können.

Andere Autoren beschreiben wiederum gerade bei psychiatrischen Krankheitsbildern (bei chronischen Psychosen und Schizophrenien) gute Erfolge mit Serpasilkuren (BARSA und KLINE[47](1955); HUCHTEMAN und PFLUGFELDER[48](1955); GUPTA,DEB und KAHALI[49](1943). Demgegenüber steht wieder eine Beobachtung von REA und FAZEKAS[50](1955), die eine Patientin mit einer akuten Psychose nach 15 mg Reserpin intravenös innerhalb von 6 Stunden ad exitum kommen sahen. Das EKG zeigte eine direkte toxische Wirkung auf das Myokard. Einige Autoren gaben auch eine Gewichtssteigerung nach Rauwolfia an (WILKINS und JUDSON[28]; GENEST und Mitarb.[40]. PÜTZ und SPIES[51](1954) sahen bei höherer Dosierung von Rauwolfiagesamtalkaloiden Potenzstörungen.

Sehr aufschlußreich ist eine Aufstellung von MOYER[17](1954), welche eine prozentuale Berechnung der Nebenwirkungen enthält; die am meisten nach Reserpin-Medikation folgen:

Bradycardie	71%
Nasale Verstopfung	65%
Vermehrter Appetit	60%
Beruhigung	47%
Müdigkeit u.Schwäche	44%
Gefühl d.Wohlbefindens	35%
Schwindel	21%
Vermehrte Darmbewegungen	3%

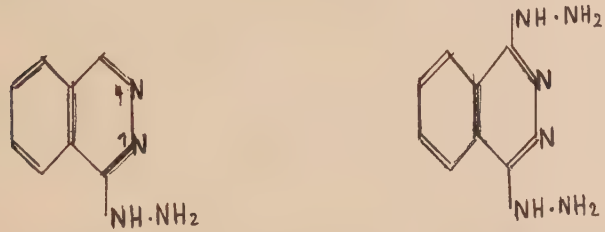
Kontraindikationen:

Als Kontraindikationen für die Behandlung mit Rauwolfiaalkaloiden werden von manchen Autoren schwere Durchblutungsstörungen in lebenswichtigen Organen, insbesondere erhebliche Cerebral-und Nephrosklerose angesehen (LÖFFLER und Mitarb.[39]). KLEH und FAZEKAS[52] behandelten Hochdruckkranke mit Zeichen cerebrovaskulärer Insuffizienz mit großen Dosen von Reserpin und zwar mit größeren als es sonst üblich ist und fanden bei allen Patienten eine Senkung des mittleren Druckes, wogegen die cerebralen Insuffizienzerscheinungen unverändert blieben. Sie beobachteten keine Veränderungen in den hirnhämodynamischen Verhältnissen, die sie mit der Stickoxydulmethode nach KETY und SCHMIDT[53] maßen. Allerdings weisen die Autoren darauf hin, daß die Blutdurchströmung und der Sauerstoffverbrauch in einelnen Regionen des Gehirns bedeutsame Veränderungen erleiden

kann, die mit der N_2O-Methode nicht erfaßt werden kann. Demgegenüber fanden ARNOLD und OERTEL[33] (1955), daß Reserpin (intravenöse oder intramuskuläre Injektion von 1-2 mal täglich 1-2 mg Reserpin) gerade bei drohenden Hirnblutungen und enzephalopathischen Krisen mit Kopfschmerzen, Sehstörungen, hohem diastolischem Druck, Papillenödem und Retinopathie eine gute Wirkung besäßen.

2) Basisch substituierte Hydrazinophthalazine

In den letzten Jahren hat eine weitere Gruppe von Substanzen besonders in den USA eine grosse Rolle bei der Behandlung des Hochdrucks gespielt. Es handelt sich hierbei um das



1-Hydrazinophthalazin (Apresolin) und 1,4-Dihydrazinophthalazin (Nepresol)

Die Wirkung dieser Körper auf den Blutdruck wurde 1950 durch GROSS, DRUEY und MEIER[1] erstmalig mitgeteilt, die diese Substanzen bei der Suche nach wirksamen Medikamenten gegen die Malaria aufgefunden hatten.

Beide Stoffe sind als Hydrochlorid sowohl für die perorale als auch für die parenterale Behandlung (i.m. oder i.v.) in Gebrauch. Das Präparat bildet feine gelbliche Nadeln, die bei 273° unter Zersetzung schmelzen. Die Löslichkeit in Wasser beträgt bei Zimmertemperatur ungefähr 3%. Im Tierversuch besitzt es eine mittlere Giftigkeit und bei intravenöser Injektion liegt die Letaldosis bei 25 mg/kg. Das Vergiftungsbild ist wenig charakteristisch, mit steigenden Dosen tritt eine deutliche Atembeschleunigung auf und unter Subletaldosen kommt es zu Krampferscheinungen.

Im Vordergrund der Kreislaufwirkungen steht eine langanhaltende Blutdrucksenkung, die mit verhältnismässig niedrigen Dosen erreicht werden kann[1]. Der Druck fällt bei intravenöser Gabe langsam innerhalb von 10-15 Minuten ab und bleibt dann während mehrerer Stunden auf einem um 30-40% gegenüber dem Ausgangswert erniedrigten Niveau. Gleichzeitig mit dem Abfall des arteriellen Druckes kann es zu einem leichten Druckanstieg im rechten Vorhof und zu einer Zunahme der Herzfrequenz kommen. Auffallend ist, daß zwar der drucksenkende Effekt bei verschiedenen

Tierarten in gleicher Weise nachweisbar ist, aber nicht von der Dosis abhängig zu sein scheint. Mit Erhöhung der Dosis sinkt der Blutdruck nicht unter ein gewisses Minimum ab. Nach neueren tierexperimentellen Untersuchungen von MEIER,TRIPOD und BRÜNI (1955)[2] scheint dagegen die Dauer der maximalen Blutdrucksenkung von der Dosis abhängig zu sein.

Welche Ursachen diesem blutdrucksenkenden Effekt zugrunde liegen, kann noch nicht gesagt werden. BEIN und Mitarb.[3](1953) fanden eine Zunahme des Stromvolumens in verschiedenen Gefäßgebieten. Es ließ sich am Tier mit Hilfe der Thermostromuhr eine Zunahme der Durchblutung im Bereich der Arteria femoralis, der Arteria mesenterica und der Arteria renalis nachweisen. Die Durchblutung im Gebiet der Arteria carotis war entweder nur unbedeutend gesteigert oder manchmal sogar erniedrigt. Auch am isolierten Säugetierherzen (Kaninchen,Katze) führen schon geringfügige Konzentrationen zu einer Steigerung der coronaren Durchblutung[2]. Es kann also eine direkte Wirkung auf die Gefäße angenommen werden.

Am Ganztier kommt es unter der Einwirkung blutdrucksenkender Dosen zu einer Zunahme der Herzfrequenz. Allerdings konnte am Kaninchen mit Hilfe des Fick'schen Prinzips keine sichere Beeinflussung des Schlagvolumens nachgewiesen werden. MOYER und HUGGINS[4](1952) fanden dagegen an nichtnarkotisierten trainierten Hunden, daß die Hydralazine die Herzfrequenz erhöhen und das Minutenvolumen vergrößern. Diese Effekte können aber durch eine vorherige Gabe von Hexamethonium aufgehoben werden. Diese Autoren nehmen daher an, daß die cardialen Wirkungen der Hydralazine zentralen Ursprungs seien und über das sympathische Nervensystem vermittelt werden. In gleicher Weise konnten diese Autoren zeigen, daß trotz absinkendem Blutdruck die Nierendurchblutung nicht abnahm. Diese Wirkung wurde durch eine vorherige Hexamethoniumgabe nicht verhindert und dürfte daher etwas Besonderes darstellen. MOYER und HANDLEY[5](1950) hatten schon am Hund eine erhöhte Nierendurchblutung bis über 100% nachgewiesen.

Weiterhin kommt den Hydralazinen eine antiadrenergische Wirkung zu, da die Blutdrucksteigerung nach Adrenalin und Noradrenalin verringert wird. Im Gegensatz zu den typischen Sympathicolytika stellt sich aber keine Adrenalinumkehr ein [1]. Auch die Blutdrucksteigerung nach Serotonin wird in gleicher Weise wie die nach Adrenalin und Noradrenalin verringert (TAYLOR,PAGE und CORCORAN[6](1951). Auf Grund der Untersuchungen von GROSS,DRUEY und MEIER[1] soll die Blutdrucksteigerung

nach Renin und Pitressin nicht sicher vermindert werden, während andere Untersucher eine Verringerung des Hypertensineffektes anzunehmen glauben (SCHROEDER[7](1952). Nach BEIN,TRIPOD und MEIER[8](1952) ist zwar der Effekt auf den Blutdruck nach Hypophysin nicht sicher, die Coronardurchblutung wird aber sicher durch Zusatz von Apresolin signifikant erhöht.

Als ein weiterer Wirkungsmechanismus ist die Hemmung von vasoregulatorischen Reflexen in Erwägung zu ziehen. Jedoch wird über die Beeinflussung der Blutdrucksteigerung nach Carotidenabklemmung unterschiedlich berichtet. An der Katze sehen BEIN und Mitarb.[3], daß der Carotissinusentlastungsreflex durch sehr niedrige Dosen von Apresolin deutlich abgeschwächt und durch höhere Dosen vollständig aufgehoben ist. Diese Beobachtungen wurden von GRIMSON und Mitarb.[9](1950) bestätigt. Dagegen machten WALKER und Mitarb.[10](1951) und BRITTON und Mitarb.[11](51) genau die gegensätzliche Beobachtung. Sie sahen überhaupt keine Beeinflussung der Blutdruckkurve nach Abklemmen der Carotiden unter Apresolin einwirkung. Die bei Sauerstoffmangel einsetzende Blutdrucksteigerung wurde vermindert(3; 9; 11). Ähnliche Diskrepanzen bestehen bezüglich der Beeinflussung der Blutdrucksteigerung nach zentraler Vagusreizung, die nach TAYLOR, PAGE und CORCORAN[6] ebenfalls vermindert wird. In diesem Zusammenhang dürfte es von Interesse sein, daß der tierexperimentelle Entzügelungshochdruck eine sehr starke Empfindlichkeit bezüglich der Blutdrucksenkung aufweist, die durch vorherige Hexamethoniumgaben nicht beeinflusst wurde (McCUBBIN und PAGE[12](1953). Der experimentelle renale Hochdruck zeigte dagegen die gleiche geringe Empfindlichkeit wie normotonische Tiere.

GROSS und Mitarb.[13](1955) riefen bei Ratten verschiedene experimentelle Hypertonien hervor. Wenn Nepresol prophylaktisch verabfolgt wurde, so entwickelte sich weder ein renaler noch ein hormonaler Hochdruck. Wurde dagegen Apresolin therapeutisch, d.h. nach Entwicklung des Hochdrucks gegeben, dann zeigte nur der hormonale Hochdruck eine Beeinflussung. SCHROEDER[7](1952) sah dagegen bei Hunden am experimentellen renalen Hochdruck einen sicheren Effekt, wenn er 10 mg über längere Zeit verabfolgte. Auch SHAPIRO und GROLLMAN[14](1953) sahen das Gleiche, heben aber das starke Erbrechen der Tiere hervor. Augenscheinlich scheint der Hund empfindlicher als die Ratte zu sein. STURTEVANT[15](1953) konnte aber auch den Blutdruck der hypertonischen Ratte mit Apresolin senken. RENZI und GAUNT[16](1953) zeigten, daß sich ein eklampsieähnliches Krankheitsbild, wie es sich durch Verabfolgung von Desoxycorticosteron-

acetat erzeugen lässt, verhindert wird. Bei normalen Ratten erzeugte Apresolin dagegen eine Hemmung der Wasser- und Chlorausscheidung sowie Niereninsuffizienz.

SCHROEDER[7](1952) glaubt, daß die Hauptaktion dieser Stoffe auf der Fähigkeit beruht, die NH_2-Gruppe mit der Carbonylgruppe des Pherentasin zu kuppeln und so eine Entgiftung dieser Substanz herbeizuführen. MEIER,TRIPOD und BRÜNI[17](1954) fanden dagegen, daß die blutdrucksenkende Wirkung durch Inkubation mit Plasma oder Serum im Laufe von 24 Stunden verlorengeht. Dieser gleiche Effekt konnte mit heterologen Seren oder Arterienbrei erzielt werden. Es war allerdings bei diesen Versuchen nicht möglich, den Ablauf dieser Reaktion näher zu analysieren. Weiterhin fanden SCHULER und MEIER[18](1955), daß die Hydralazine die Wirkung der Mono- und Diaminooxydasen (Histaminase) hemmen. Dieser Effekt scheint jedoch für die drucksenkende Wirkung ohne Bedeutung zu sein, da er auch Hydralazinderivaten zukommt,die keine typische langanhaltende Drucksenkung hervorrufen (SCHULER und MEIER[19](1954). Dagegen kann die Hemmung dieser Fermente möglicherweise für gewisse am Menschen auftretende Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Tachycardie verantwortlich sein, da diese Symptome beim Menschen durch Antihistaminica abgeschwächt bezw. aufgehoben werden können, ohne daß dadurch die blutdrucksenkende Wirkung verlorengeht. Dieser Befund spricht auch dafür, daß die Diaminooxydase für die Blutdrucksenkung keine Rolle spielt. Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß Apresolin einen Angriffspunkt an den verschiedensten Stellen besitzt. Einmal dürfte eine zentrale Beeinflussung, die wahrscheinlich nach SCHROEDER[7] am Hypothalamus angreift, sowie ein Angriffspunkt an den peripheren Arteriolen bestehen. Außerdem besitzen diese Körper eine große Wirksamkeit gegenüber humoralen Substanzen.

Klinische Pharmakologie

Auch beim Menschen führen die Hydralazine am liegenden Patienten regelmässig zu einer Abnahme des diastolischen Blutdrucks,während das Verhalten des systolischen Blutdrucks uncharakteristisch ist.

FREIS und FINNERTY[20](1950) injizierten 12 Normo- und 3 Hypertonikern 0.3- 3.5 mg/kg Apresolin. Die Blutdrucksenkung beginnt nach 10 Minuten und erreicht nach 20-40 Minuten ihr Maximum, um innerhalb mehrerer Stunden langsam wieder anzusteigen. Das Elektrokardiogramm

zeigt häufig eine Umkehr der T-Welle, was besonders in Ableitung V 2 und V 5 zur Darstellung kommt. Auch diese Autoren wiesen eine Verhinderung der Blutdrucksteigerung nach dem Valsalva-Versuch und dem Kältetest nach. Eine orthostatische Blutdrucksenkung ist zwar vorhanden, aber nicht sehr ausgeprägt. Die Herabsetzung des Blutdrucks dauert ungefähr 1-2 Stunden an und wird oft von einer Tachycardie, erheblichen Kopfschmerzen und Brechreiz begleitet (9; 20; 21; 22). Hieraus resultiert zwangsläufig eine Vergrößerung der Blutdruck-Amplitude und eine Pulsfrequenzsteigerung.

Gleichzeitig mit der Blutdrucksenkung konnte aber im Gegensatz zu allen anderen blutdrucksenkenden Medikamenten eine deutliche Vermehrung des Herzminutenvolumens beobachtet werden (23; 24; 25; 26).

SCHMID und KELLNER[27] (1953) verglichen die Blutdrucksenkung nach Apresolin mit der vergrößerten Blutdruckamplitude, der erhöhten Pulsfrequenz und einer verkürzten Kreislaufzeit mit den Kreislaufverhältnissen bei der arteriovenösen Fistel. Es kommt zu einer Abnahme des peripheren Widerstandes, die alle Kreislaufgebiete betrifft und so zu einer rascheren Steigerung im kapillären und venösen Gefäßbereich führt. Hierdurch soll es zu einer Verschiebung des Blutes aus dem arteriellen in den venösen Kreislauf kommen und so dem Herzen eine erhöhte Menge an Blut angeboten werden. Dieses erhöhte Blutangebot sei die Ursache des vergrößerten Herzminutenvolumens, da bei herzinsuffizienten Patienten das Herzminutenvolumen sich nicht erhöht. Andererseits kann durch Hexamethonium die Erhöhung des Herzminutenvolumens verhindert werden (28;29), sodaß auch an eine Beeinflussung durch den Sympathicus gedacht werden muß [30]. SCHMID und KELLNER[31] (1953) verstärkten die Wirkung des Apresolins durch einen Aderlass, sodaß hierdurch eine Blutdrucksteigerung von mehr als 3 Wochen resultierte. Da nach ihrer Ansicht sehr häufig das erhöhte Herzminutenvolumen ursächlich bei manchen Patienten für eine fehlende Blutdrucksenkung in Frage käme, wäre hiermit der Beweis geliefert, daß das erhöhte Blutangebot das Herzminutenvolumen vergrößert und so den Abfall des Blutdrucks verhindert. ROWE und Mitarb.[32] (1954) fanden nach Apresolin eine Verminderung des Gefäßwiderstandes im großen und kleinen Kreislauf, wobei es gleichzeitig auch zu einer erheblichen Abnahme der Herzarbeit kam. In Fällen mit mittlerer Abnahme des Blutdrucks (17%) zeigte das Herzminutenvolumen eine deutliche Zunahme. Wurde der Blutdruck stark gesenkt(46%), dann nahm auch das Herzminutenvolumen erheblich ab. Bemerkenswerterweise fanden diese

Autoren eine deutliche Hyperventilation mit Abfall des CO_2-Spiegels, während der Sauerstoffverbrauch unverändert blieb. SCHUMANN[25](1953) beobachtete, daß bei den Fällen, bei denen sich das Herzminutenvolumen erheblich vergrößert,trotz starker Abnahme des peripheren Widerstandes der Blutdruck nicht abfällt. Andererseits glaubt er, vor allen Dingen aus der verstärkten Gesichtsröte eine Zunahme der Durchblutung im Kopfbereich annehmen zu können. HOFMANN und Mitarb.[33](1954) fanden im Gegensatz zu den anderen Autoren sowohl bei akuter als auch bei chronischer Verabfolgung von Nepresol und Apresolin zwar einen Anstieg des Schlagvolumens bei gleichzeitigem Abfall der Pulsfrequenz. Auch sie stellten eine Abnahme des Venendruckes, eine Abnahme der Pulsgeschwindigkeit, des Mitteldruckes und der Druckamplitude fest. Allerdings scheinen sie die Nebenwirkungen durch Pendiomid behandelt zu haben, das unter Umständen ähnlich wie Hexamethonium die hämodynamischen Bedingungen ändert. Die Bradycardie beziehen sie weniger auf einen zentralen Vagusreiz, als auf Freiwerden vagomimetischer Stoffe infolge einer besseren Durchblutung großer Gefäßgebiete.

Auch beim Menschen kommt es durch die Hydralazine zu einer Vermehrung der Nierendurchblutung,was eine Besonderheit darstellt, da die meisten gefäßerweiternden bezw.blutdrucksenkenden Substanzen eine Minderung der Nierendurchblutung hervorrufen. REUBI[21](1949/1950) war der erste, der dies festgestellt hat. Späterhin wurden diese Befunde von vielen Seiten her bestätigt (5; 7; 22; 34). Im allgemeinen betrug die Vermehrung der Nierendurchblutung 12-50%, bei Normotonikern war diese Erhöhung noch augenfälliger. REUBI[21] fand bei Normotonikern eine Zunahme um 28%, während sie bei Hypertonikern 35% betrug. Das Glomerulusfiltrat zeigte im allgemeinen keine Änderung. Hieraus resultierte ein Abfall der Filtrationsfraktion und es ergab sich eine erhebliche Abnahme des Gefäßwiderstandes. Trotz der erhöhten Nierendurchblutung kommt es nach der Auffassung von HOOBLER und DONTAS [35](1953) zu keiner vermehrten Ausscheidung von Stoffwechselendprodukten. Bei länger dauernder oraler Verabreichung war die Erhöhung der Nierendurchblutung in gleicher Weise wie die Blutdrucksenkung geringer ausgeprägt(VANDER-KOLK und Mitarb.[36](1954). Die Zunahme der Nierendurchblutung wird durch die gleichzeitige Verabfolgung von Hexamethonium im Gegensatz zum Herzminutenvolumen nicht verringert, sodaß hier Einflüsse des Sympathicus ausscheiden. Auch MADER und ISERI[37] (1955) fanden bei gleichzeitiger Gabe von Hydralazinen und Hexamethonium

eine Zunahme der Durchblutung bei gleichbleibendem Glomerulusfiltrat und unveränderter tubulärer Sekretionskapazität. Infolge einer Erweiterung des Vas efferens verminderte sich der Gefäßwiderstand in der Niere. In Analogie zum Herzminutenvolumen verhält sich auch die Nierendurchblutung nach Apresolin wie im Fieber (FREIS und Mitarb.[26](1953.

Wie vorher schon ausgeführt worden ist, lässt die charakteristische Gesichtsrötung an eine Zunahme der Durchblutung im Bereich des Kopfes denken. HAFKENSCHIEL und Mitarb.[38](1951) wiesen mit Hilfe der Stickoxydulmethode ein Nachlassen des cerebralen Gefäßtonus nach, ohne daß sich aber der Sauerstoffwechsel oder die Hirndurchblutung wesentlich änderten. Ähnliche Befunde sind von KLEH und FAZEKAS[39](1954) erhoben worden. In dieser Beziehung entspricht also diese Droge auch allen anderen drucksenkenden Medikamenten, indem die cerebrale Durchblutung trotz fallenden Blutdrucks aufrecht erhalten wird.

Klinische Erfahrungen

1) Wirkung bei akuter Verabreichung.

Die intravenöse oder intramuskuläre Verabreichung von 10-30 mg 1-Hydrazinophthalazine beim Menschen ist gewöhnlich durch einen mässigen oder deutlichen Blutdruckabfall begleitet und zwar wird hauptsächlich der diastolische Blutdruck nach einer Zeit von ca.10 Minuten beeinflusst (9; 20; 21; 22; 38). Dieser Abfall dauert ungefähr zwei Stunden an; schwere Tachycardie, erhebliche Kopfschmerzen und Nausea begleiten oft den Blutdruckabfall. Diese Methode der Verabreichung wird daher als nicht ratsam bei der Behandlung des Hypertonikers erachtet[35].

2) Wirkung bei chronischer Verabreichung.

Das Ausmaß in dem chronische orale Verabreichung dieser Droge den Blutdruck senkt, ist nach den veröffentlichten Berichten sehr ungewiss.

Der Bericht von JOHNSON und Mitarb.[40](1952) ist sehr entmutigend. Danach wird bei 16 Patienten nach einzelnen oralen Dosen von 50-150 mg der Blutdruck im Stehen um 10% systolisch und um 16% diastolisch gesenkt; der Blutdruckabfall soll nur 1-3 Stunden angehalten haben; 17 Patienten wurden von 2 Wochen bis zu 3½ Monaten behandelt. Es

Es kam in keinem Fall zu einer Senkung des vor der Behandlung bestehenden Blutdruckes. 8 Patienten zeigten keine Blutdrucksenkung bei Dosen, die frei von Nebenwirkungen waren, 6 zeigten keine Wirkung nach einer gewissen Zeit und nur 3 Personen, welche dieses Medikament täglich nahmen, zeigten einen bemerkenswerten Blutdruckabfall.

Im Gegensatz dazu steht allerdings ein Bericht von TAYLOR und Mitarb.[41](1952), der sich auf eine Studie von 97 Patienten gründet, welche für 3-12 Monate mit einer "gewöhnlichen" Dosis von 200 mg Apresolin 4 mal täglich behandelt wurden. Er berichtet in einem Drittel der Fälle über einen diastolischen Blutdruckabfall zu normalen Werten, und über einen Abfall auf weniger als 110 mm Hg in einem weiteren Drittel. Auch er beobachtete unangenehme Nebenwirkungen bei 2/3 der Patienten, die aber bei fortdauernder Behandlung in den meisten Fällen verschwanden. Besserung war am sichtbarsten bei cerebrovasculären Komplikationen der Hypertonie und am geringsten bei cardialen Komplikationen.

Es wurde sehr bald gefunden, daß es bei der Hydrazinophthalazin-Therapie sehr genau auf eine individuelle Dosierung ankommt. Während einige Patienten sehr gut auf dieses Mittel ansprechen, reagieren andere überhaupt nicht. Es ist daher sehr schwierig, Berichte über Hydrazinophthalazin-Behandlung der einzelnen Autoren auszuwerten. RICCI[42](1953), welcher ein Patientengut von 30 Personen hatte, sah bis auf einen Patienten, bei allen Patienten deutliche Blutdrucksenkungen. Die Nebenerscheinungen konnte er durch einschleichende Dosierung vollständig verhindern.

SCHROEDER[28], welcher 150 Patienten sowohl stationär als auch ambulant bis zu 40 Wochen behandelte, beobachtete, daß die täglichen Dosen, die von den einzelnen Patienten benötigt wurden, zwischen 75-900 mg lagen. Er verabreichte Apresolin in geteilten Dosen 50-150 mg alle 4-6 Stunden und sah besonders gute Ergebnisse bei benigner, unkomplizierter Hypertonie, bei einigen Patienten mit maligner Hypertonie und bei solchen, die vorher eine lumbodorsale Sympathektomie durchgemacht hatten. Er beobachtete vor allen Dingen einen diastolischen Blutdruckabfall, erreichte aber nur bei einigen sehr leichten Fällen normale Blutdruckwerte. HAFKENSCHIEL und LINDAUER[43] (1953) hatten Gelegenheit 110 Patienten mit verschiedenen Schweregraden einer Hypertonie bis zu 20 Monaten unter Apresolinbehandlung zu beobachten. Die individuellen Dosen schwankten zwischen 25-200 mg, Gesamtdosis täglich von 50-800 mg. Durchschnittsdosis ungefähr 500 mg in geteilten Dosen. Bei diesen Autoren ist zu bemerken, daß

sie zwar Nebenwirkungen beobachteten, die aber nicht so schwerwiegend waren, daß sie die Hydrazinophthalazin-Therapie völlig aufgaben. PAGE[44](1951) findet 60% aller Patienten günstig ansprechend bei wenig Nebenerscheinungen. PÜTZ und POSTHOFEN[45](1954) geben bei 55 Patienten in 31% ihrer Fälle einen klaren Behandlungserfolg an. MERRILL und KENYON[46](1953) sahen bei einschleichender Dosierung von 100 mg täglich beginnend bis Dosen von 800 mg bei 12 von 37 Patienten= 33% einen diastolischen Blutdruckabfall um 20%. EURMAN,WACHSPRESS und WERTHEIM[47](1954) beobachteten bei einer Dosierung von 230-1000 mg täglich unter 25 Patienten einen Blutdruckabfall bei 17 Patienten = 68%. Bei 25% beobachteten sie eine Besserung des Augenhintergrundes und Verkleinerung des Herzens mit Beseitigung der Herzinsuffizienz. ABAZA und VARROUD-VIAL[48](1953) behandelten 21 Patienten über 9 Monate und sahen in fast allen Fällen eine Blutdrucksenkung. Bei 4 Patienten sahen sie eine Rückbildung von Exsudaten im Augenhintergrund. ARNOLD und PFISTERER[49](1954) sahen bei Dauerverabreichung von Nepresol eine Blutdrucksenkung in 30-50% ihrer Fälle. HILKER,RHOADS und BILLINGS[50](1953) beobachteten in 66% ihrer Fälle eine signifikante Senkung des systolischen Blutdruckes und in 44% auch des diastolischen Blutdruckes. 30% ihrer Patienten sprachen auf Apresolinbehandlung überhaupt nicht an. Sie beobachteten, daß besonders ältere und arteriosklerotische Patienten eine Blutdrucksenkung schlecht vertragen.

Aus oben genannten Berichten geht hervor, wie widersprechend die Ergebnisse sind. Es liegen günstige und ungünstige Erfahrungen mit den Hydrazinophthalazinen vor. Die meisten Autoren sind sich jedenfalls darüber einig, daß bei den Hydrazinophthalazinen Nebenerscheinungen auftreten. Auch diese werden sehr unterschiedlich angegeben. Im allgemeinen sind sie aber stärker als bei der Behandlung mit den Rauwolfiapräparaten. Ein Blutdruckabfall mit diesem Medikament würde wahrscheinlich häufiger eintreten, wenn das Auftreten von Nebenwirkungen die Dosis nicht begrenzen würde. Diese Nebenwirkungen, welche plötzlich und bei einer für den einzelnen Patienten ganz verschiedenen Dosis auftreten, bestehen aus Kopfschmerzen Nausea, Nervosität und Herzklopfen. Man nimmt an, daß die Kopfschmerzen durch die cerebrale Vasodilatation hervorgerufen werden, da sie durch Vasokonstriktoren, wie z.B. das Ergotamin bekämpft werden können (51;52). Für das Herzklopfen und die Nervosität machen HOOBLER und DONTAS[35] das vermehrte Herzminutenvolumen und die zentral-

nervöse Beeinflussung verantwortlich. Auch das Auftreten von Ödemen ist beschrieben worden, die aber nicht recht erklärt werden können. Man glaubt, daß sie die Folge einer Herzinsuffizienz darstellen. [35]. Auch Urticaria kommt vor. Da eine Ähnlichkeit vieler Symptome mit der Wirkung von Histamin besteht, ist daran zu denken, daß die Droge eine histaminähnliche Wirkung hat oder Histamin freimacht (28).

Es kann aber auch zu schwereren Nebenerscheinungen kommen, wie Fieber, Pancytopenie (KAUFMAN[53]); Magendarmblutungen (WILKINS und JUDSON[54]). MOSER und Mitarb.[55] berichten bei einer Überdosierung von Apresolin über eine akut aufgetretene Psychose, die aber innerhalb von 12-24 Stunden nach Fortlassen des Medikamentes wieder verschwand. Auch EURMAN und Mitarb.[47] sahen unter Hydralazintherapie ein psychotisches Zustandsbild. Bei anderen Patienten wurden ausgesprochene Euphorie abwechselnd mit Depressionen beobachtet[55]. SCHROEDER[28] sah akute Angstperioden bei Patienten mit schlechter Nierenfunktion und Urämie. Die psychotischen Zustandsbildet werden als Beweis dafür betrachtet, daß dieses Medikament einen Angriffspunkt in höheren Gehirnzentren hat.[55]

Auch toxische Reaktionen, die den sogenannten Kollagenkrankheiten ähneln und die sich in den leichtesten Fällen als Fieber mit Gelenkschmerzen, polyarthritischen Bildern und in den schwereren Fällen als Lupus-erythematodes ähnliche Bilder manifestieren, wurden von mehreren Autoren beschrieben (DUSTAN und Mitarb.[56]; SHACKMAN und Mitarb.[57] HOOBLER[58]; PERRY und SCHROEDER[59]; REINHARDT und WALDRON[60]; MULLER und Mitarb.[61]. Diese Nebenerscheinungen sind weitgehend abhängig von der Dosis und der Dauer der Behandlung. Nebenwirkungen wurden meist erst dann beobachtet, wenn die Tagesdosis 400 mg überschritt. Wurden diese toxischen Effekte frühzeitig erkannt, so konnte durch Absetzen der Medikation eine prompte Rückbildung erzielt werden. MULLER und Mitarb. beobachteten bei 7 Patienten (=13%) von 53 Kranken, die für 4-23 Monate mit Hydralazinen behandelt worden waren, Nebenwirkungen in Form einer Kollagenerkrankung. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß diese Autoren auch bei Kranken die mit Apresolin behandelt wurden, aber keine Nebenwirkungen zeigten, Lupus-Erythematodes-Zellen fanden.

Auch Anämie und Leukopenie ist beschrieben worden (56;59), ebenfalls Albuminurie und Hämaturie (59). FERABOLI[62] berichtet, daß die Albuminurie, die er bei einigen Kranken sah, meist nach einigen Tagen verschwunden war.

Einige Autoren beobachteten Angina -pectoris-ähnliche Beschwerden als Folge der Steigerung des Herzminutenvolumens und sogar Herzinfarkt (47;63); HARRIS und PHELAN[64] mahnen daher besonders bei älteren Patienten (über 60 Jahre alt) zur Vorsicht. Sie sahen bei 11 von 26 Patienten deutliche cardiale, cerebrale oder renale Verschlechterung. RICCI[42] betont, daß bei einschleichender Dosierung die Nebenerscheinungen gemildert werden und teilweise verschwinden.

Damit ist aber die Entwicklung einer Toleranz gegenüber der Substanz verknüpft, welche von ESSELLIER und Mitarb.[65] und FRANK und Mitarb.[66] bestätigt wurde. Dazu passt auch gut die Beobachtung von MOYER[67], welcher nach einer 3 Monate langen Therapie von Hochdruckkranken mit Apresolin eine deutliche Senkung (mehr als 20 mm Hg mittlerer Blutdruck) in 35% seiner Fälle fand; nach 1-2 jähriger Therapie hatte sich dieser Prozentsatz aber auf 9% verringert.

HAFKENSCHIEL und LINDAUER[43], welche dagegen eine 2-jährige Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Apresolin haben, können die Entwicklung einer Toleranz gegenüber diesem Medikament nicht bestätigen.

Auch über die Besserung des Augenhintergrundes bei Hochdruckkranken liegen widersprechende Ergebnisse vor. Während die einen eine deutliche Besserung fanden (43; 47; 48), stellten andere nur eine geringfügige oder überhaupt keine Beeinflussung fest. GILL und Mitarb.[68] fanden die Besserung des Augenhintergrundes nur sehr gering und gar keine Beeinflussung fanden JAHN und Mitarb.[69]

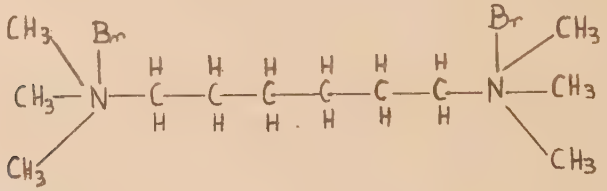
Die meisten Autoren fanden eine bessere Beeinflussung des essentiellen als des nephrogenen Hochdruckes trotz der vorher beschriebenen besseren Nierendurchblutung (65; 70). MERRILL und KENYON[46] stellten bei 3 Patienten mit einer Stickstoffretention nach Verabreichung von Apresolin eine Verschlechterung ihres Zustandes fest. Dieses wird dadurch erklärt, wie MOYER und Mitarb.[71] und LATTANZI und PANICHI[72] nachweisen konnten, daß zwar die renale Plasmadurchströmung vermehrt ist, die Glomerulusfunktion weniger gesteigert ist und es dadurch zu einer Abnahme der Filtrationsfraktion kommt.

3) Ganglienblockierende Substanzen

In den letzten Jahren sind eine Reihe von Substanzen synthetisiert worden, die eine ganglienblockierende Eigenschaft aufweisen. Da bisher über das Hexamethonium die meiste Literatur existiert, wird dieses Medikament als ein typischer Vertreter ganglienblockierender Wirkung beschrieben.

a) Hexamethonium

Bei der Suche nach synthetischen Substanzen mit curare-ähnlicher Wirkung fanden englische Physiologen und Kliniker BARLOW und ING[1] (1948) sowie PATON und ZAIMIS[2] (1949), daß die 6. Gruppe der Methoniumverbindungen (Hexamethonium) eine selektive und deutliche Ganglienblockade des autonomen Nervensystems verursacht. Und zwar kommt es zu einer Unterbrechung der nervösen Erregungsleitung sowohl der sympathischen als auch der parasympathischen Ganglien durch die anticholinergische Wirkung des Hexamethoniums. Das Hexamethonium verhindert die Wirkung des Acetylcholins auf die Ganglienzelle, trotzdem Acetylcholin im Innern der Ganglienzelle frei wird.



Chemische Formel von Hexamethoniumbromid.

ARNOLD und ROSENHEIM[3] zeigten 1949, daß die Erschlaffung des Sympathikotonus, welche hierdurch verursacht wird, von einer Dilatation der Arteriolen mit Herabsetzung des peripheren Widerstandes gefolgt wird. Dies verursachte einen deutlichen Abfall des Blutdrucks

sowohl bei Normo- als auch Hypertonikern. Die Hypotension verstärkt sich, wenn das betreffende Individuum sich in aufrechter Haltung befindet, denn die reflektorischen Gegenregulationen sind unterbrochen.

Es fehlt nicht an Versuchen, den Wirkungsmechanismus des Hexamethoniums sowohl bei Normotonikern als auch bei Hypertonikern auf den Kreislauf genauer zu untersuchen.

Wirkung auf Herz und Gefäße

Übereinstimmend ist gefunden worden, daß es bei jedem Patienten ungeachtet seiner Hochdruckgenese zu einer Hypotonie kommen kann, welche im Stehen viel deutlicher ausgeprägt ist als im Liegen. Dieser orthostatische Kollaps, von BURN und DALE[80] (1915) als den ersten für eine andere ganglienblockierende Substanz (Tetraäthylammoniumbromid) beschrieben, ist keine Nebenerscheinung bei der Behandlung des Hochdrucks mit Hexamethonium, sondern das Wesen der Wirkung. Es kommt zu einer Störung der Homoiostase im Kreislaufsystem.

Es ist schwierig, eine einheitliche Beziehung zwischen der Wirkung dieses Ganglienblockers und den hämodynamischen Veränderungen aufzustellen. RESTALL und SMIRK[5] (1952) beziehen diese sogenannte "postural hypotension", die von der Gravitation abhängig ist, auf eine Abnahme der Fähigkeit der Gefäßwände sich zu kontrahieren, hervorgerufen durch die verminderte Aktion der sympathischen Nervenbahnen. Durch diese Hemmung der Vasokonstriktoren werden auch die regulatorischen Gefäßreflexe weitgehend blockiert (3; 6; 7; 8; 9).

Es kommt beim Hexamethonium zu einer kurzdauernden Blutdrucksenkung und unter dem Einfluß steigernder Dosen nimmt die Stärke der Blutdrucksenkung zu und nicht die Dauer (MEIER, TRIPOD und BRÜNI[81] (1955)). Die Blutdrucksenkung beruht auf einer Verminderung des peripheren Widerstandes.

Bei Injektion von 5 mg/kg Hexamethonium fanden MOYER und Mitarb.[82] (1952) am Tier neben der Abnahme des peripheren Widerstandes zuerst eine leichte Zunahme des Herzminutenvolumens und später eine deutliche Abnahme, sodaß der Blutdruck erniedrigt blieb, obwohl der periphere Widerstand sich wieder normalisiert hatte. Von WAUD und Mitarb.[83] (1955) wurde beim intakten Ganztier sogar eine diphasische Blutdruckreaktion gesehen, die auf einer kompensatorischen Vergrößerung des Herzminutenvolumens bezogen wurde, da beim Hund mit einem künstlichen Herzlungenpräparat eine sofortige sehr starke Blutdrucksenkung einsetzte. CRUMPTON und Mitarb.[84] (1954) wiesen beim Hund nach 1 mg/kg Hexamethonium

eine deutliche Blutdrucksenkung (13%) innerhalb von 1-2 Minuten nach mit einer Reduzierung der Herzarbeit um 31%. Hieraus resultiert aber eine relative Zunahme des peripheren Widerstandes. Es handelte sich aber im Gegensatz zu den Befunden von MOYER und Mitarb.[82] um Untersuchungen, die mit einem Herzkatheter durchgeführt worden sind. Der Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels zeigte zwar absolut eine deutliche Abnahme, relativ blieb er aber unverändert. Bei renal hypertonischen Hunden wurden im wesentlichen die gleichen Befunde erzielt, die besagen, daß die Blutdrucksenkung nach Hexamethonium in erster Linie durch eine Verminderung des Herzminutenvolumens zustande käme.

GILMORE und Mitarb.[12](1952), die 14 Hypertoniker mit Hilfe des Herzkatheters genau untersucht haben, wiesen nach, daß bei Senkung des Blutdruckes bis auf Normalwerte das Herzminutenvolumen trotz Abfall des arteriellen Blutdruckes keine wesentliche Änderung erfuhr. WERKÖ und Mitarb.[11](1951) konnten bei mässiger Verminderung des Blutdruckes durch Hexamethonium ebenfalls keine wesentliche Änderung des Herzminutenvolumens feststellen. VETTER und Mitarb.[14](1954) fanden bei Normotonikern, wenn der Blutdruck auf 60 mm Hg gesenkt wurde, eine Abnahme des Gefäßwiderstandes im großen und kleinen Kreislauf und eine Verminderung des Herzminutenvolumens. Sie glauben sogar die Möglichkeit in Betracht ziehen zu können, daß durch Eröffnung von arteriovenösen Anastomosen die Bestimmung des Herzminutenvolumens Fehlerquellen aufweist.

GROB und Mitarb.[85](1953) sahen, daß der Abfall des Schlagvolumens, des Herzminutenvolumens und der Arbeit des linken Herzens am deutlichsten bei Patienten mit dem stärksten Blutdruckabfall war. Auch nach einem Zeitraum von 45 Minuten hatte die initiale Herzbeschleunigung etwas abgenommen, Schlagvolumen, Herzminutenvolumen und linke Ventrikelarbeit blieben leicht gesenkt und der periphere Widerstand hatte sich leicht vermehrt. Bei Patienten, bei denen kein wesentlicher Blutdruckabfall erreicht wurde, sahen sie allerdings eine Vermehrung des Schlag- und Minutenvolumens (50%) und der Arbeit des linken Herzens (37%) und Abnahme im peripheren Widerstand (ca.40%). GREEN[86](1954) beobachtete nach Hexamethonium nach einer anfänglichen Vermehrung des Herzminutenvolumens später eine Abnahme. Auch der periphere Widerstand nahm im Anfang ab, kehrte dann zu normalen Werten zurück, wenn das Herzminutenvolumen abnahm. Auch FREIS und Mitarb.[87](1953) bestätigen bei Abwesenheit von Herzdekompensation eine Abnahme des Herzminutenvolumens, bei Herzinsuffizienz dagegen beobachteten sie eine Vermehrung des Herzminutenvolumens.

Auch das Verhalten des Venendruckes wäre bei der Behandlung mit Hexamethonium zu erwähnen. Schon DUGANN und Mitarb.[88](1953) fanden, daß durch Hexamethonium die venomotorische Reflexreaktion herabgesetzt wird und so der Venentonus vermindert wird. Diese Abnahme des Venendruckes, die bei Patienten ohne Herzinsuffizienz (BURCH[89]) und bei Patienten mit Herzinsuffizienz auftritt (KELLEY,FREIS und HIGGINS[90]; RESTALL und SMIRK[5;10]) wirkt sich vor allen Dingen günstig bei der Beseitigung der Herzinsuffizienz aus und es ist von den verschiedensten Autoren über eine Besserung der Herzfunktion und der Herzgröße berichtet worden. Eine große Rolle soll hierbei das Verhalten des Lungenkreislaufes und die Größe des pulmonalen Blutvolumens spielen. Nach WERKÖ und Mitarb.[11]kommt es zu einer Verschiebung des Blutes von den pulmonalen zu den peripheren Gefäßen. GILMORE und Mitarb.[12] glauben dagegen, daß sich das pulmonale Blutvolumen nach Hexamethonium vergrößert. FREIS und Mitarb.[91], welche bei Hypertonikern ohne Herzdekompensation eine Abnahme des Herzminutenvolumens und des Druckes im rechten Herzen sahen und keine Veränderung im peripheren Widerstand, erklären diese Veränderung durch ein Versagen der reflektorischen venösen Vasokonstriktion. Bei Herzinsuffizienz war die hypotensive Wirkung von einer Zunahme des Herzminutenvolumens und Abnahme des totalen peripheren Widerstandes begleitet. Sie erklären diese Wirkung durch eine Verminderung des Venendruckes infolge Hemmung vasokonstriktorischer Reflexe, die durch die Herzinsuffizienz aktiviert sein soll.

Das Herzminutenvolumen scheint also vom Ausmaß der Blutdrucksenkung abhängig zu sein, während der Venendruck in allen Fällen absinkt.

Wirkung auf die Nieren

In einer Reihe experimenteller Arbeiten ist die Wirkung des Hexamethoniums auf die Nierenhämodynamik untersucht worden. Beim Menschen ist eine lokale vaskuläre Akkomodation vermutet worden, da die Nierendurchblutung mit fallendem Blutdruck anfänglich absinkt, aber später wieder ansteigt trotz Weiterbestehens der Hypotonie (15; 16). Längere orale Behandlung setzt daher die renale Funktion in den meisten Fällen nicht wesentlich herab[17]. Die glomeruläre Filtrationsgeschwindigkeit, Natriumausscheidung und Urinvolumen sind mehr oder weniger unproportional zu der Änderung in der Blutdurchströmung herabgesetzt; jedoch trotz erhalten gebliebener Herabsetzungen des Blutdruckes ist eine langsame

Rückkehr beinahe bis auf die Kontrollwerte berichtet worden[17]; hiervon machte das Urinvolumen eine Ausnahme, welches gesenkt blieb. PAH-Clearance war beim Menschen nach akuter Verabreichung nicht abgesunken, was anzeigt, daß die Anzahl der funktionierenden Nephrone während der Hypotension sich nicht änderten und daß die Herabsetzung des Glomerulusfiltrats nur von einer verminderten Filtration in den aktiven Glomeruli resultiert[17]. Ganz allgemein ist man aber der Ansicht, daß man bei Patienten mit renal bedingter Hypertonie vorsichtig mit der Hexamethoniumbehandlung sein muß. BLAINLY[18] beobachtete z.B. bei 3% der Patienten mit maligner Hypertonie eine Verschlechterung der Nierenfunktion. SALA und Mitarb.[19] fanden bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion, daß es bei dem durch Hexamethonium ausgelösten Blutdruckabfall zu einer deutlichen Reduktion der Clearancewerte kam. Bei Hypertonikern ohne Nierenschädigung kam es bei einem geringen Blutdruckabfall zu einem Anstieg der Clearancegrößen. SCHWALB[20] steht auf dem Standpunkt, daß es unter Hexamethonium zu einer Abnahme der Nierendurchblutung, des Glomerulusfiltrates und der Harnausscheidung kommt. Es besteht eine Abhängigkeit zwischen Größe der Blutdrucksenkung und Einschränkung der Nierendurchblutung. McQUEEN[21] beobachtete auch bei Patienten mit guter Nierenfunktion einen Abfall des Glomerulusfiltrates. MORRIS[22] findet bei Hexamethonium im Anfang eine Abnahme des Filtrates und des renalen Plasmadurchstromes. Nach 2-3 Stunden war der Plasmadurchstrom zur Norm zurückgekehrt, wogegen die Filtration gesenkt blieb. MILLS und MOYER[23] sahen dagegen in der Hälfte ihrer Fälle keine Veränderung oder eine Vermehrung des Gefäßwiderstandes der Nieren mit eingeschränktem Filtrat und renalem Plasmadurchfluss. Bei den übrigen Patienten beobachteten sie eine deutliche Abnahme im Gefäßwiderstand der Nieren, sodaß das Filtrat und die renale Plasmadurchflußgeschwindigkeit an der Grenze der Norm gehalten werden konnten. LIPS[24] fand in keinem Fall die Clearance wesentlich niedriger als vor der Behandlung. ULLMAN und DIENGOTT[25] sahen unter Hexamethonium eine Einschränkung der Urinbildung mit Abnahme des Filtrates. Der renale Plasmadurchfluss und die effektive renale Blutdurchströmung war mehr als in der Hälfte der Beobachtungen erhöht und bei den restlichen vermindert. FORD und Mitarb.[26] sahen keine wesentliche Beeinflussung der Nierenfunktion mit Stickstoffretention oder Ödembildung. BERTHOUD und YAYBULAK[27] beobachteten dagegen wieder eine Abnahme des Urinvolumens, des Glomerulusfiltrates und des renalen Plasmadurchstroms.

MOELLER und WEDL[28], sowie HOLLE und KERN[29] fanden nach protrahierter Blutdrucksenkung verbunden mit Neigungslagerung (gesteuerte Hypotension) nach 4-6 Tagen zwar keine Störung der Glomerulusfunktion, jedoch war die Tubulusfunktion mit der Phenolrotausscheidung bestimmt, eingeschränkt. Diese Autoren betonen, daß bei gesunder Niere eine völlige Reversibilität der tubulären Leistungsminderung besteht. Als Ursache der tubulären Schädigung wird eine Ischämie infolge gegenregulatorischer Kontraktion des Vas efferens angenommen. Außer der Höhe des Blutdruckes machen MOELLER und WEDL[28] die Verteilung des Blutes für die Größe der Nierendurchblutung verantwortlich.

Wirkung auf die Gehirnzirkulation

FINNERTY und Mitarb.[30] verfolgten die Gehirndurchblutung bei jüngeren und älteren normotonen Probanden sowie bei Patienten mit essentieller und maligner Hypertonie. Wenn der cerebrale Blutdurchfluss auf 31.5 ccm pro Minute und pro 100 g Gehirn vermindert war, traten bei allen Probanden Zeichen einer cerebralen Ischämie auf. Dabei betrug der arterielle Abfall zwischen 29 und 80 mm Hg. Patienten mit relativ fixiertem cerebralem Gefäßwiderstand (maligne Hypertonie) hatten schon bei einem geringen Blutdruckabfall Symptome einer cerebralen Ischämie. Da bei den oben erwähnten Zeichen einer Ischämie des Gehirns eine solche des Herzens nicht beobachtet wurde, scheint das Gehirn empfindlicher gegen eine absolute Blutdrucksenkung zu sein als das Herz. DEWAR und Mitarb.[31] maßen die Hirndurchblutung mit einer modifizierten Stickoxydulmethode nach KETY und SCHMIDT[32]. Der mittlere arterielle Druck fiel durchschnittlich um 30% ab. Eine signifikante Änderung der Hirndurchblutung konnte nicht beobachtet werden. Auch die Sauerstoffaufnahme des Gehirns zeigte keine wesentliche Änderung. KLEH und FAZEKAS[33](1954) sahen bei akuter Blutdrucksenkung eine erhebliche Verminderung der cerebralen Durchblutung mit den Zeichen einer cerebralen Durchblutungsstörung, was ebenfalls mit der Methode nach KETY und SCHMIDT[32] bestimmt wurde. Es wurden keine coronaren Symptome beobachtet. Bei nicht zu starken Blutdruckstürzen um etwa 30% bleibt scheinbar die Durchblutung und die Sauerstoffausnützung erhalten. Eine kompensatorische Vasodilatation ist hierfür notwendig (34; 35). Bei älteren Menschen halten BESSMAN und Mitarb.[36] einen gewissen Ausgleich noch für möglich, sehen bei der Blutdrucksenkung aber mehr Beschwerden auftreten als bei jüngeren. Wenn es

daher zu ausgedehnten Reduktionen des Blutdrucks kommt, kann eine Cerebral- und Coronarthrombose auftreten (37; 38). Daher ist bei älteren arteriosklerotischen Patienten eine zu schnelle und zu drastische Blutdrucksenkung wegen der Gefahr des Auftretens thrombotischer Komplikationen nicht erwünscht[39]. Patienten, die erst kürzlich einen Myokardinfarkt oder eine cerebrale Thrombose hatten, sind unbedingt von der Behandlung auszuschliessen[40].

Klinische Behandlung

Wirkung auf den Blutdruck bei akuter Verabreichung von Hexamethonium

Außer dem Hexamethoniumbromid, welches von den meisten Autoren verabreicht wird, werden auch andere Halogenverbindungen, wie das Hexamethonium-Jodid, -Chlorid und -Bitartrat verabreicht. Auch das Pentamethonium wurde auf seine Wirkung untersucht; man fand aber, daß die Hexamethoniumverbindungen einen stärkeren Effekt auf den Blutdruck entfalten. TURNER[41] nennt die Behandlung mit Methoniumverbindungen eine "medical sympathectomy". FRANK,CANOSA und LORENZO[42] halten das Hexamethonium für das stärkste hypotensive Medikament und SMIRK und ALSTAD[43] stellten schon 1951 fest, daß abgesehen von Fällen mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei allen Hypertonikern der Blutdruck durch Hexamethoniumbromid kontrolliert werden kann. Bei nur kurzfristiger Behandlung von Hypertonikern mit renaler Insuffizienz kommt es aber auch zu ausgedehnten Blutdruckherabsetzungen und zwar deshalb, weil das Medikament aus der Niere hauptsächlich durch Glomerulusfiltration und mit minimaler tubulärer Exkretion ausgeschieden wird[44]. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion bei schwerer Hypertonie wird das Medikament im Körper retiniert[45], besonders dann wenn die Anpassung in der glomerulären Filtrationsrate nicht vor sich geht.

Die erforderliche parenterale Dosis für eine definitive Herabsetzung des Blutdrucks ist äußerst variabel. Daher ist auch die von den einzelnen Autoren angegebene Dosis sehr unterschiedlich. Fast alle jedoch gehen darin einig, daß die Dosis jedem individuellen Fall angepasst sein muß. WERKÖ und Mitarb.[11] finden, daß die maximale Dosis von Hexamethoniumbromid, die ohne Besorgnis intravenös gegeben werden kann, 0.2 mg/kg Körpergewicht beträgt. Der Blutdruckabfall war dabei am stärksten nach 3-5 Minuten, der Wideranstieg begann nach ½ Stunde, und der Ausgangsblutdruck war nach 1½ Stunden wieder erreicht. Eine intravenöse Dosis von Hexamethoniumbromid, die nötig ist, um einen

50%igen Abfall des Blutdrucks hervorzurufen, variiert zwischen 1.4 und 23 mg pro qm Körperoberfläche[46]. HOOBLER und DONTAS[13] sehen eine Reaktion bei Patienten mit 5-10 mg des Ions, wogegen andere durch 75 mg unbeeinflusst blieben. Übereinstimmend ist damit die Beobachtung von RESTALL und SMIRK[47], welche sahen, daß 25 mg bei einer Person einen größeren Effekt hatte, als z.B. 250 mg bei einer anderen Person.

Aus diesem Grunde muß die intravenöse Verabreichung sehr langsam erfolgen bei sitzender Haltung des Patienten und konstanter Prüfung des Blutdrucks. Auf diese Weise ist eine dankenswerte Erleichterung akuter Hypertoniesyndrome, wie z.B. Kopfschmerzen oder Enzephalopathie erreicht worden. Das Verschwinden der Kopfschmerzen wurde in der Folgezeit von vielen Autoren bestätigt. Auch pulmonale Ödeme werden gebessert, weil die Sympathicusblockade ein schnelles Herüberströmen von Blut aus der Lungenzirkulation in die periphere Zirkulation hervorruft und so die Herzarbeit herabsetzt und die Herzleistung verbessert (10; 11; 48; 49). PARISCENTI[50] empfiehlt die Anwendung von Hexamethoniumsalzen bei schweren Fällen von Asthma cardiale, bei denen durch kleine intravenöse Dosen die Situation sofort beherrscht werden kann und die Verabreichung von Opiaten überflässig ist. Durch aufrechte Haltung und durch mechanische Vorrichtungen, welche die venöse Speicherung verstärken, wird die erreichte Hypotonie verstärkt (51; 52). HOOBLER und DONTAS[13] erklären die deutliche Tachycardie in aufrechter Haltung mit einer unvollständigen chemischen ganglionären Denervation des Herzens. Durch Eintauchen in ein Wasserbad konnten RESTALL und SMIRK[51] den Blutdruck wieder auf normale Werte bringen. Zu einer Abnahme des Herzminutenvolumens kommt es in aufrechter Haltung und GILMORE et al.[12] behaupten, diese Abnahme soll durch Hexamethonium nicht verstärkt werden. Auf jeden Fall kommt es bei aufrechter Haltung zu einer mehr als normalen Herabsetzung der Durchblutung im Gehirn (30; 33). Die daraus resultierende zerebrale Ischämie ist der Grund des häufig zu beobachtenden Schwindels in aufrechter Haltung.

Wirkung auf den Blutdruck bei chronischer Verabreichung

Die meisten therapeutischen Versuche sind mittels parenteraler Injektionen 2-3 mal täglich durchgeführt worden. Es steht fest, daß der Blutdruck des Hypertonikers für kurzdauernde Zeit gesenkt werden

kann. Die Wirkung verlängerter Behandlung (d.i.länger als 1 Monat) auf den Blutdruck ist eine Streitfrage. SMIRK[52a], welcher die meisten Erfahrungen mit dieser Behandlungsform hat, berichtet über anhaltende Wirkungen für 2-14 Monate. Eine Herabsetzung des Blutdrucks im Stehen kann mit relativ kleinen täglichen Dosen aufrecht erhalten werden. SMIRK betrachtet diese Technik als eine Maßnahme den fehlerhaften Zyklus zu durchbrechen, wodurch die Hypertonie per se die vaskuläre Erkrankung beschleunigt. Bei verlängerter Behandlung akkomodiert sich der Patient an die orthostatische Hypotension (43; 53). Diese wird daher nicht als ernstes Problem betrachtet. Durch salzarme Ernährung wird der hypotensive Effekt des Hexamethoniums verstärkt, sodaß dann kleinere Mengen des Medikamentes notwendig sind. Die größten Hindernisse für eine längerdauernde Behandlung sehen HOOBLER und DONTAS[13] in den Nebenwirkungen der Ganglienblockade und der Entwicklung einer Toleranz. Die orthostatische Hypotonie, besonders zu Beginn der Behandlung kann so schwer sein, daß der Patient ans Bett gefesselt und praktisch arbeitsunfähig ist. Es sind Versuche unternommen worden, die Wirkung von parenteral injiziertem Hexamethonium zu verlängern durch eine fortdauernde Infusionstechnik[52a]. ROSENHEIM[54] berichtet über gute Erfahrungen mit Hexamethonium bei maligner Hypertonie, welches er bis zu 4 Jahren anwandte. Er betont, daß es besonders wichtig ist, die Behandlung laufend fortzusetzen. Wenn sie abgebrochen wird, kehrt der Blutdruck zur ursprünglichen Höhe zurück.

Unterschied zwischen parenteraler und oraler Verabreichung

Bis 1953 gab es nach HOOBLER und DONTAS[13] kein anderes Medikament als das Hexamethonium, welches eine gewisse Erleichterung der Hypertonie über eine so lange Zeitdauer bringt. Es sind sowohl die subcutane als auch die orale Behandlung angepriesen worden. Von den meisten Autoren wird aber die parenterale Therapie gegenüber der oralen vorgezogen, da bei letzterer die Resorptionsbedingungen sehr unterschiedlich sind. CHIAVERINI und SILVA[55] beobachteten bei oraler Therapie keinen bedeutenden Abfall des Blutdrucks. Andere Autoren beschreiben den Effekt auf den Blutdruck sowohl bei oraler als auch parenteraler Verabreichung ähnlich, doch kommt es bei ihnen nach oraler Verabreichung nicht zu den auftretenden grossen Schwankungen des Blutdrucks wie bei parenteraler Verabreichung (18; 56). KILPATRICK

und SMIRK[57] fanden, daß 100 mg Hexamethoniumbromid, subcutan verabreicht, den gleichen Effekt haben wie 1500 mg per os. Auch sie sehen nur bei 1 von 4 Patienten eine gute Ansprechbarkeit auf die orale Behandlung, da es bei den übrigen Patienten leichter zu unangenehmen Nebenerscheinungen kommen kann. Bei der oralen Verabreichung werden nur 5-10% von Hexamethonium absorbiert (die gebräuchliche Anfangsdosis ist 250 mg 1 oder 2-mal täglich). Wenn es zu Veränderungen in der gastrointestinalen Absorption oder Motilität kommt, kann eine harmlose Dosis plötzlich zu einer gefährlichen Überdosis werden [37]. Ein weiterer Grund die orale Behandlung vorzuziehen, war für manche Autoren das Auftreten von Bromismus. Infolgedessen ist das Medikament oral verabreicht worden wie das Hexamethoniumchlorid. MOYER et al.[58] konnten mit dieser Verabreichung Erfahrungen an 120 Patienten sammeln, die für 3-18 Monate behandelt wurden mit einer durchschnittlichen Dosis von 750 mg 4 mal täglich. Außer 17 von diesen 120 Patienten zeigten alle einen befriedigenden Blutdruckabfall. Eine besonders gute Beeinflussung von Kopfschmerzen (79%) und Präcordialschmerz (71%) ist ihnen dabei aufgefallen. Auch der Augenhintergrund besserte sich bei 40% ihrer Patienten. Allerdings kam es auch zu unangenehmen Nebenerscheinungen.

HOOBLER und DONTAS[13], welche die Ergebnisse verschiedener Autoren mit unterschiedlicher Behandlungstechnik vergleichen und deren Ergebnisse in 3 Kategorien einteilen "schlecht", "ziemlich gut" und "sehr gut", kommen zu dem Ergebnis, daß bei

kurzdauernder parenteraler Behandlung

die meisten Untersucher "sehr gute" Ergebnisse erzielten,

bei längerdauernder oraler Behandlung

verteilten sich die Ergebnisse der Untersucher auf alle drei Spalten gleichmässig,

bei längerdauernder sowohl parenteraler als auch oraler Behandlung

kam es bei den meisten Untersuchern zu ziemlich guten Ergebnissen,

bei längerdauernder parenteraler Behandlung

verteilten sich die Ergebnisse der Untersucher ebenfalls auf alle drei Spalten fast gleichmässig.

Toleranzentwicklung

Von vielen Autoren wird die Entwicklung einer Toleranz gegenüber Hexamethonium beobachtet, während die Nebenwirkungen anhalten sollen. Die Toleranz entwickelt sich besonders im ersten und zweiten Monat der Behandlung, sodaß die Dosis bis zu einem gewissen Punkt gesteigert werden muß, welche für die einzelnen Fälle unterschiedlich ist[43]. SMIRK (76; 77) sah sowohl bei parenteraler als auch oraler Verabreichung nach zwei oder drei wirksamen Dosen eine Toleranzentwicklung schon am nächsten Tage eintreten. Um eine genügende Blutdrucksenkung aufrecht zu erhalten, mußten die Dosen in seinen Fällen täglich oder in Abständen von einigen Tagen gesteigert werden. Erst nach 2-3 Monaten war eine Erhaltungsdosis erreicht und es konnte sogar mit der Dosierung heruntergegangen werden. Wenn dann die Hexamethoniumbehandlung gestoppt wurde, sah er die Toleranz im Ablauf von 10 Tagen verschwinden. Bei Wiederaufnahme der Behandlung konnte dann wieder mit einer niedrigeren Dosierung begonnen werden. MORRISON[59] sah bei heißem Wetter, ungewohnter Anstrengung, bei Fieber, Diarrhöen und Erbrechen eine vermehrte Ansprechbarkeit auf das Mittel und bei gewohnheitsmässiger Belastung und kaltem Wetter vermindertes Ansprechen auf Hexamethonium. Derselbe Autor ist auch der Meinung, daß diese Toleranz nicht einem Verlust der ganglienblockierenden Kraft zuzuschreiben ist, sondern eher einer Vermehrung von Faktoren, die verantwortlich dafür sind, einen abnormen Tonus der Arteriolen bei der Hypertonie aufrecht zu erhalten, was entweder auf nervösem oder humoralem Wege geschehen soll. SMITH und Mitarb.[78] beobachteten besonders in den ersten 10 Behandlungstagen eine zunehmende Toleranz, welche aber keinesfalls unveränderlich ist. Wenn der Blutdruck wieder ansteigt, nehmen auch die Nebenerscheinungen ab. Später sahen sie die Empfindlichkeit auf Hexamethonium inkonstant und diese Empfindlichkeit kann noch, besonders in den ersten 6 Monaten zunehmen. Die Nebenwirkungen können in dieser Zeit weniger heftig sein, selbst wenn der Blutdruck genügend kontrolliert ist, können aber auch im Laufe der Behandlung immer wieder von neuem verstärkt auftreten. Es ist bisher kein Weg gefunden worden, die Reaktion der Behandlung mit Hexamethonium bezüglich der blutdrucksenkenden Wirkung als auch der Nebenerscheinungen vorauszubestimmen und selbst ein Empfindlichkeitstest vor der Behandlung ist von wenig Wert, die Wirkung der Therapie vorauszusagen[78]. Auch MURPHY[79] konnte diese erhöhte Empfindlichkeit noch Monate nach Beginn der Behandlung bei 4 Fällen mit schwerer Hypertonie (drei bei

parenteraler Verabreichung, 1 Fall mit oraler Behandlung) bestätigen, und glaubt, daß dies nicht einer Akkumulation von Hexamethonium zugeschrieben werden kann. Auch eine Kreuzungstoleranz zwischen Hexamethonium und anderen Ganglienblockern ist beschrieben worden (SMIRK[60]; BIRKHEAD und ALLEN[92]). SIEBER und Mitarb.[61] konnten wegen der Toleranzentwicklung nur bei 6% von 50 Patienten in einem Zeitraum von 5-19 Monaten nach Beginn der Behandlung eine deutliche Blutdrucksenkung nachweisen und halten daher eine alleinige Behandlung der Hypertonie mit Hexamethonium von nur beschränktem Wert. Jedenfalls ist die Entwicklung der Toleranz eine Erscheinung der Dauertherapie mit Hexamethonium.

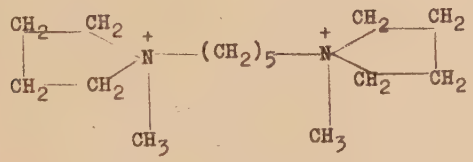
Nebenerscheinungen

Abgesehen von den Nebenerscheinungen, die durch die orthostatische Hypotonie hervorgerufen werden und auf die im vorhergehenden schon mehrfach hingewiesen wurde, ist eine andere unangenehme Nebenerscheinung das Auftreten von Obstipation. FREIS und Mitarb.[53] sahen diese bei 2/3 ihrer Patienten auftreten. In einigen Fällen kam es dabei zu einem paralytischen Ileus (66; 67; 68). YONKMAN und FREIS[69] empfehlen daher Stimulation der intestinalen Motilität durch regelmässige Einläufe und Urocholin-Therapie. Harmlosere Nebenerscheinungen sind Blasenatonie und leichtere Störung der Akkomodation. Allerdings beschrieben GOLDSMITH und HEWER[70] einseitige Amaurose nach Hexamethonium-Jodid (Operation unter Hexamethoniumeinwirkung). MOYER et al.[71] beobachteten bei 45% ihrer männlichen Patienten Impotenz. Patienten mit Herz- und Nierenbeteiligung sind am schwersten zu kontrollieren. Bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion kann es zu einem vollkommenem Versagen der Harnausscheidung kommen bei minimaler Herabsetzung des Glomerulusfiltrats[71]. ARNOLD und PFISTERER[4] beobachteten sogar das Auftreten von paradoxen Blutdrucksteigerungen nach Hexamethonium. Bei Behandlung von hypertonischen Schwangeren kann es zu Schädigungen des Foetus kommen[22]. Auch Auftreten von Cerebral- und Coronarthrombosen sind beschrieben worden (37; 72; 73). BEAVEN und MURPHY[73a] berichten über den Befund eines Aneurysma dissecans nach Methonium-Therapie bei 9 Fällen. CAMPBELL und Mitarb.[56] sahen Erscheinungen von Bromretention in einem Drittel ihrer Fälle und in 2 Fällen das Auftreten von Bromexanthemen. Fälle von Bromintoxikation sind weiter beschrieben worden von LOCKET und Mitarb.[38]; DE GENNES und Mitarb.[74] sowie KILPATRICK und SMIRK[57]. DONIACH und Mitarb.[62] beobachteten

bei einigen Hypertonikern nach Hexamethoniumbromid unter den Zeichen einer zunehmenden pulmonalen Dyspnoe Lungenveränderungen, die in zwei Fällen autoptisch nachgewiesen werden konnten. Es fanden sich in den zentralen Abschnitten Verdichtungen, die scharf von der Umgebung abgegrenzt waren und die als diffuse Karnifikation angesehen werden mußten. Es handelte sich bei diesen Befunden um die Organisation fibrinösen Ödems. Die Autoren nehmen an, daß es unter der Behandlung zu mehreren, kleinen, wahrscheinlich sogar unbemerkten Anfällen von Lungenödem kam. Auch andere Autoren beobachteten das Auftreten von Lungeninfiltraten, für welches sie aber keine Erklärung fanden (63; 64; 65).
Tödliche Zwischenfälle, bei denen evtl. eine Überdosierung (orale Behandlung) verantwortlich gemacht wird, werden von LOCKET und Mitarb.[38], CAMPBELL und Mitarb.[56] sowie GOLDSMITH[75] berichtet.

b) Pentapyrrolidinium

Bei der Suche nach neuen Penthoniumabkömmlingen synthetisierten LIBMAN, PAIN und SLACK[1] das Pentapyrrolidinium



(Chemische Formel von Pentapyrrolidinium)

Die Nachteile der Hexamethoniumbehandlung sind die kurze Wirkungsdauer und die Stärke der Nebenwirkungen sowie die Entwicklung einer Toleranz. Es war daher von großem Vorteil, als es im Pentapyrrolidinium (Handelsname Ansolysen oder M.u.B.2050A) gelang eine Substanz zu isolieren, die ungefähr eine 3-5 fach stärker blutdrucksenkende Wirkung aufwies. Die Dauer der Wirkung soll beim Menschen ungefähr die gleiche Zeit betragen wie beim Hexamethonium (SMIRK[2]) Es war daher mit diesem Präparat möglich die Dosis auf das 5-fache zu vermindern. BIRKHEAD und ALLEN[3] haben an Hypertonikern die Wirkung von Hexamethonium und Pentapyrrolidinium vergleichsweise untersucht. Bei Hexamethonium fanden sie die maximale Senkung in den meisten Fällen nach 30-50 Minuten, während sie beim Pentapyrrolidinium schon nach 20-25 Minuten nachweisbar war. Bei diesem Präparat konnte eine Steigerung der Toleranz in gleicher Weise beobachtet werden. Auch sollen nach Untersuchungen dieser Autoren die Nebenwirkungen wie Mydriasis und Trockenheit im Mund bei beiden Präparaten in gleicher Stärke vorhanden gewesen sein.- Dagegen bezeichnen ASHBY, NEILL und MACLEAN[4] Pentapyrrolidinium als das hypotensive Medikament der Wahl, weil sie bei einem Beobachtungsgut von 27 Patienten bei einer Dosierung von 3 mal täglich 220 mg oder 2 mal täglich 280 mg keine ernsteren Reaktionen wie paralytischen Ileus oder Urinretention beobachten konnten. Auch FREIS und Mitarb.[5] sahen eine geringere Toleranzentwicklung als nach Hexamethonium, aber Nebenwirkungen wurden sehr häufig beobachtet, von denen die störendsten posturale Hypotension und Impotenz waren. Sie halten daher eine Beschränkung der Behandlung mit diesem Mittel bei Fällen von schwerer Hypertonie für ange-

zeigt, bei denen eine Kontrolle durch einfachere Maßnahmen nicht möglich ist. AGREST und HOOBLER[6] halten Pentapyrrolidinium kombiniert mit Reserpin oder Apresolin für ein einfaches und sicheres Behandlungsschema bei ambulanten Hochdruckpatienten. Sie beobachteten einen deutlichen Rückgang von Herzinsuffizienz und hypertensiver Retinopathie. RONNOV-JESSEN[7] sah unter Pentapyrrolidinium eine Retention von Salz und Wasser, wodurch eine relative Herzinsuffizienz absolut werden kann. Er beobachtete dieses bei 3 von 100 Patienten, die er mit diesem Mittel behandelte. Er glaubt dies durch Quecksilberdiureticis oder niedrigere Dosierung von Pentapyrrolidinium verhindern zu können.

c) Depotlösung von Hexamethonium- und Pentapyrrolidiniumsalzen

Da sowohl die Hexamethoniumsalze als auch die Pentapyrrolidiniumsalze in ihrer Wirkung sehr flüchtig sind, ist in letzter Zeit versucht worden durch Zusätze von Ephetonin und hochpolymeren Stoffen (Periston, Dextran) eine Depotwirkung zu erzielen. SMIRK[1] berichtete schon 1952, daß durch Zusatz von Polyvinyl-Pyrrolidon und Dextran die hypotensive Wirkung von Hexamethonium auf 5-7 Stunden verlängert werden konnte. Der Zusatz einer weiteren örtlichen vasokonstriktorischen Substanz (1/2000 Ephedrin) führte zu einer noch weiteren Verlängerung der hypotensiven Wirkung. Auch SMITH,FOWLER,EDMUNDS[2], GOLDSMITH,BEAVEN und LAMBERT[3] berichteten über ihre Erfahrungen mit der Depotlösung von Hexamethoniumbromid. Die letzteren Autoren sahen den Vorteil einer Depotlösung von Hexamethoniumbromid gegenüber der sonst üblichen Hexamethoniumbromidlösung in einer Verminderung von unangenehmen Nebenerscheinungen besonders in der ersten und zweiten Stunde nach der Injektion; allerdings beschrieben auch sie Todesfälle, die unmittelbar mit der Behandlung oder möglicherweise mit der Behandlung verknüpft waren.

Über eine Depotlösung von Pentapyrrolidinium berichtete wiederum SMIRK[1]. Als zweckmässigste Zubereitung zur subkutanen Injektion gab er eine 5%ige Lösung von M.u.B.2050A in 20%igem wässrigem Polyvinylpyrrolidin an, die ½% Ephedrinhydrochlorid enthielt. Zur oralen Behandlung wurde eine 2%ige wässrige Lösung von M.u.B.2050A empfohlen.

4) Veratrumalkaloide

Die Veratrumalkaloide kommen in verschiedenen Veratrumarten vor, welche zu der Pflanzenfamilie der Liliaceen gehören. In Europa ist Veratrum album heimisch, aus Nordamerika und Kanada stammt Veratrum viride und in Westindien und Kanada ist das sogenannte Schoenocaulon officinale heimisch.

Zunächst interessieren einige historische Daten, die erklären, wie man überhaupt zur Verwendung dieser Pflanze kam.

1835 fand OSGOOD[1] zuerst, daß Veratrum ein Brechmittel darstellt, wobei er beobachtete, daß der Puls kleiner wurde.

1860 beschrieb BAKER[2] zum ersten Mal die erfolgreiche Behandlung einer Eklampsie mit Veratrum.

1867 verfaßten VON BEZOLD und HIRT[3] aus Würzburg ihre klassische Publikation, nach denen der Blutdruckabfall und die Bradycardie nach Veratrum den Vagusreflexen, welche vom Herzen selbst kommen, zugeschrieben wird.

1890 isolierte SALZBERGER[4] als erster ein Reinalkaloid aus Veratrum album, das Protoveratrin.

1915 nimmt CRAMER[5] an, daß der Blutdruckabfall einem Reflex von den Lungen zuzuschreiben war mit der afferenten Zuleitung im Vagus.

1939 beschreiben JARISCH und RICHTER[6] Experimente, aus denen hervorging, daß der Blutdruckabfall hauptsächlich einem kardialen und zu einem geringeren Ausmaß einem pulmonalem Reflex zukommt.

Chemie der Veratrumalkaloide

Nach ROTHLIN und CERLETTI[7] sollen bisher über 40 Veratrumalkaloide sowohl aus Veratrum album, als auch Veratrum viride und dem Schoenocaulon officinale dargestellt sein.

Die einzelnen Alkaloide, die man bisher isolieren konnte, sind Esteralkaloide oder glykosidische Alkaloide. Und zwar setzen sich die einzelnen Alkaloide aus Alkaminen + Säuren oder aus Alkaminen + Glukose zusammen. Die Alkamine können nun tertiäre oder sekundäre Amine sein. Nach KRAYER[8] haben die tertiären Alkamine keine durch den Vagus vermittelte reflektorische Wirkung auf die Herzfrequenz, während die sekundären Amine eine Herabsetzung der durch sympathicomimetische Amine oder durch Akzeleransreizung erhöhten Herzfrequenz hervorrufen sollen.

Zum Beispiel enthält:

Veratrum album

Protoveratrin	= Esteralkaloid
Germerin	= Esteralkaloid
Veratrosin	= Glykosidisches Alkaloid
Veratramin	= Sekundäres Alkamin
Germin	= Tertiäres Alkamin
Pseudojervin	= Glykosidisches Alkaloid
Jervin	= Sekundäres Alkamin

Veratrum viride

Germin	= Tertiäres Alkamin
Pseudojervin	= Glykosidisches Alkaloid
Jervin	= Sekundäres Alkamin

Samen von Schoenocaulon officinale

Veratridin	= Esteralkaloid
Cevadin	= Esteralkaloid
Cevin	= Tertiäres Alkamin

Die chemischen Strukturformeln der Veratrumalkaloide sind nicht bekannt. Nach KRAYER[8] besteht bei den glykosidischen Alkaloiden eine chemische Ähnlichkeit mit den Digitalisglykosiden.

Es wird betont, dass hier nur einige Alkaloide aufgezählt worden sind. Es sind alle Veratrumarten therapeutisch zur Behandlung des Hochdrucks angewandt worden und zwar in Amerika vorwiegend Veratrum viride und in Europa Veratrum album. Es existieren dabei viele Handelsnamen, aus denen nicht immer ersichtlich ist, ob es sich um Veratrum viride, Veratrum album oder Schoenocaulon officinale handelt. Es wurden Reinalkaloide, als auch halbgereinigte Alkaloide und Alkaloidgemische verwandt. Aber KRAYER und ACHESON[9] betonen in ihrer Arbeit über die Pharmakologie der Veratrumalkaloide, daß nur die reinen Veratrumalkaloide eine korrekte Auswertung für die praktische Brauchbarkeit erlauben. Diese Kriterien sind nur in den wenigsten Arbeiten erfüllt, sodaß es sehr schwierig sein dürfte, Vergleichsmöglichkeiten aufzustellen.

Das Protoveratrin galt bis 1953 als einheitliches Alkaloid. STOLL und SEEBECK[10] (1953) sowie NASH und BROOKER[11] (1953) fanden unabhängig voneinander, daß das Protoveratrin aus zwei isomorph kristallisierenden Komponenten besteht, dem Protoveratrin A und dem Protoveratrin B, die bei hydrolytischer Spaltung vier Säuremoleküle freigeben, also Tetraesteralkaloide sind. Chemisch unterscheidet sich Protoveratrin B von Protoveratrin A durch die Anwesenheit einer Hydroxylgruppe anstelle eines H-Atoms.(7;11).

Pharmakologische Wirkungen

Es sind 3 verschiedene Wirkungen, die hinsichtlich des Kreislaufeffektes bei den Veratrumalkaloiden zu beachten sind. Hierzu gehören die Bradycardie und die Blutdrucksenkung.

Bradycardie

Die Injektion von kleinen Dosen von Veratrumalkaloiden führt bei Säugetieren zu einer Bradycardie, die genau der Dosis entspricht. KRAYER und ACHESON[9] (1946) haben ausführliche Untersuchungen zu diesem Problem mitgeteilt. Wenn die Injektion in den rechten Vorhof durchgeführt wird, beginnt die Bradycardie innerhalb von wenigen Sekunden und erreicht ihren Höhepunkt nach 3½ Minuten. Insgesamt hält dieser Effekt ungefähr 5-30 Minuten an. Die Bradycardie kann durch Atropin oder durch eine Vagotomie verhindert werden. Dies bedeutet, daß es sich um einen reflektorischen Vorgang handelt, der als BEZOLD-JARISCH Reflex bekannt und von vielen Autoren bestätigt worden ist. Von besonderem Interesse dürfte sein, daß dieser Reflex auch von der Arteria circumflexa des Herzens ausgelöst werden kann (DAWES[12] (1947). Aber auch zentrale Einflüsse können nicht vollständig ausgeschlossen werden, da Protoveratrin, das in den isolierten cerebralen Kreislauf injiziert wird, eine Bradycardie hervorruft. Dies kann wiederum verhindert werden durch Denervation des Carotissinus, Resektion des Vagus oder durch große Dosen Atropin. Es sind aber zur zentralen Vagusreizung größere Dosen notwendig als zur reflektorischen (KRAYER[8] (1950). Auch am decerebrierten Tier kann die Bradycardie nicht mehr ausgelöst werden. Aus diesen Befunden ergibt sich, daß dieser Reflex von drei verschiedenen Punkten aus in Gang gesetzt werden kann, das ist einmal intrathoracal in der Gegend des linken Ventrikels, zweitens im Carotis Sinus und drittens cerebral. Die efferente Bahn des Reflexes verläuft auf dem Wege des Vagus.

Blutdrucksenkung

Die Blutdrucksenkung ist charakterisiert durch eine Verminderung des Blutdrucks und eine Erhöhung der Durchblutung in den verschiedenen Organen, verbunden mit der vorher schon besprochenen Bradycardie. Die gleichen reflektorischen Rezeptoren, die wir für die Bradycardie besprochen haben, dürften auch für die Blutdrucksenkung in Frage kommen. Allerdings waren von SWISS und MAISON[13](1952) bei Injektion in den Kopfkreislauf von Hunden zwar eine Blutdrucksenkung, aber keine Bradycardie zu erzielen. Dies dürfte noch eine Frage der Dosierung sein. So rufen hohe Dosen eine Blutdrucksteigerung hervor, die als direkte Gefäßwirkung betrachtet wird. Gleichzeitig verbunden ist hiermit auch eine Tachycardie. Dieser paradoxe Effekt soll auf Freiwerden von Adrenalin beruhen. Allerdings wird er nur mit Dosen beobachtet, die weit über der normalen Anwendung liegen.

Die Gefäßerweiterung beruht nicht auf irgendwelchen Unterbrechungen im Bereich der effektorischen Zellen oder auf humoralen oder neuralen Reizen. Eigenartigerweise kann die Blutdrucksenkung nicht durch Atropin verhindert werden. Auch die blutdrucksenkende Wirkung ist als reflektorischer Vorgang zu betrachten, der insbesondere von den Chemorezeptoren im Bereich der linken Arteria coronaria circumflexa ausgelöst werden kann. So konnten TAYLOR und PAGE[14](1951) eine Blutdrucksenkung mit Veratrum viride nachweisen, wenn dieses Medikament entweder in den isolierten Körperkreislauf oder in den isolierten Gehirnkreislauf injiziert wurde. Sobald der Vagus durchtrennt oder das zentrale Nervensystem entfernt wurde, konnte keine blutdrucksenkende Wirkung erreicht werden, wenn die Droge in den Körperkreislauf kam. Auch WAUD und Mitarb.[15](1955) fanden am Tier mit einem künstlichen Herz-Lungen-Präparat keine Blutdrucksenkung. Am Ganztier wurde durch eine Unterbindung der Vagi die Bradycardie stärker beeinflusst als die Blutdrucksenkung. Eine besondere Bedeutung dürfte noch der Carotis sinus spielen. Während im allgemeinen in den üblichen Dosen Protoveratrin zu einer Erregung der Barorezeptoren führt, sodaß es sowohl bei normotonischen als auch bei hypertonischen Tieren durch eine lokale Gabe auf den Carotis sinus zu einer Blutdrucksenkung kam (WANG und Mitarb.[16](1954); MATTON[17](55) Dies ist insofern besonders bemerkenswert, da im allgemeinen eine Gefäßerweiterung im Carotissinusbereich zu einer Blutdrucksteigerung und eine Gefäßverengung zu einer Blutdrucksenkung im grossen Kreis-

lauf führt. Dieser Befund kann nur damit erklärt werden, daß die Veratrumalkaloide gar keine direkte Gefäßwirkung besitzen und lediglich zu einer Erregung der Rezeptoren führen. Andererseits kann die Veratrumwirkung über eine Beeinflussung der sensiblen Rezeptoren mittels Calciumionen, Lokalanästhetika und Antihistaminika gehemmt werden. Dies stellt einen direkten Beweis dar, daß eine Erregung bestimmter Rezeptoren, die durch eine gezielte Injektion blockiert werden können, für die Veratrumwirkung von Bedeutung ist. ROTHLIN und CERLETTI[7] gelang es ebenfalls durch örtliche Verabfolgung in die linke Coronararterie oder in den Bereich des Carotis sinus den entsprechenden Reflex mit Blutdrucksenkung, Bradycardie und Atemsteigerung hervorzurufen. Während der Carotis-sinus-Entlastungsreflex durch eine zentralnervöse Hemmung abgeschwächt wird, kommt es bei lokaler Verabreichung zu einer Verstärkung. [17] Allerdings scheint die Empfindlichkeit wesentlich geringer als die der cardialen Rezeptoren zu sein. Die normal vermittelte Gefäßwirkung des Protoveratrins beruht nicht so sehr auf einer Hemmung eines vorhandenen vasokonstriktorischen Tonus, sondern auf einer aktiven neurogenen Dilatation[7].

Eine weitere wichtige Wirkung stellt die digitalisähnliche cardiotone Wirkung dar, die von KRAYER, MOE und MENDEZ[18] sowie von ROTHLIN und CERLETTI[7] nachgewiesen worden ist. Es sind im Tierversuch schon sehr geringe Dosen imstande, das Herzminutenvolumen bei gleichzeitiger Senkung des venösen Druckes zu steigern.

Nach Untersuchungen von NUNGESSER und HIAT[19] scheint die Niere, gleichgültig ob sie innerviert oder denerviert ist, an der allgemeinen Gefäßerweiterung nicht teilzunehmen. Nur wenn der Blutdruck sehr stark erniedrigt ist, vermindert sich die Nierendurchblutung sowohl bei der innervierten als auch denervierten Niere in gleicher Weise. Aus diesen Befunden ergibt sich, daß bei gleichzeitiger Digitalisgabe schwere toxische Erscheinungen in Form von Erbrechen, Bradycardie und Extrasystolen möglich sind; wie überhaupt die Stimulierung des Vagus, die im Mittelpunkt der Veratrumwirkung steht, eine Bradycardie und Erbrechen hervorruft. Atropin oder Vagotomie beseitigen zwar die Bradycardie, können aber nicht den Brechreiz umgehen.

Klinische Pharmakologie

Es scheinen pharmakologisch keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Tierexperimenten und den Vorgängen am Menschen zu bestehen. Protoveratrin ruft am Menschen eine Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks hervor, die praktisch bei allen Hypertonien - gleichgültig welcher Genese - zu erzielen sein soll (KÄSER[20]; WILBRANDT[21]). Nach Untersuchungen von MEILMAN und KRAYER[22] besteht keine Gewöhnung oder Tachyphylaxie. Nach KÄSER[23] erfolgt die Wirkung von Protoveratrin nach dem "Alles oder Nichtsgesetz", indem nach Überschreiten einer bestimmten Schwellendosis sofort eine starke Blutdrucksenkung eintritt. Die Latenzzeit der Blutdrucksenkung ist je nach der Verabreichungszeit verschieden lang. Reflektorische Blutdrucksteigerung kann nur mit relativ hohen Dosen verhindert werden; während WILBRANDT[21]; FREIS und Mitarb.[24] keine Wirkung sahen, glaubten MEILMAN und KRAYER[25] eine solche beim Kälte-Test feststellen zu können. Diese Befunde stehen in einem gewissen Gegensatz zu den Tierversuchen, bei denen der Carotissinusentlastungsreflex verringert werden konnte, allerdings wurden höhere Dosen gegeben. Ein orthostatischer Kollaps wird nur in Ausnahmefällen beobachtet[20]. Diese fehlende Orthostase, die das Wesen der Ganglienblocker darstellt, dürfte ein gewisser Vorteil dieser Droge sein.

Die Blutdrucksenkung beruht auf einer Gefäßerweiterung in der Peripherie (FREIS und Mitarb.[24]). Bei stauungsplethysmographischen Untersuchungen konnten an Fuß und Unterarm eine Abnahme des peripheren Widerstandes und eine Zunahme der Durchblutung nach intravenöser Verabreichung von Protoveratrin gefunden werden (26; 27). Allerdings scheint diese gefäßerweiternde Wirkung nur dann vorhanden zu sein, wenn die sympathische Innervation intakt ist (24; 28). An sympathektomierten Gliedmaßen sahen FREIS und Mitarb.[24] eine Abnahme der Blutdurchströmung und keine Veränderung der Gefäßdehnbarkeit.

Im Gegensatz zu den Hydralazinen nimmt die Durchblutung der Niere und das Glomerulusfiltrat zusammen mit dem Blutdruckabfall ab. Später steigen aber die Werte trotz fortbestehender Hypotonie wieder an (24; 26; 30; 31). Während der Erholungsphase ist es sogar möglich, daß die Größe der Nierendurchblutung die ursprüngliche Größe übertrifft, selbst wenn der Blutdruck noch niedrig ist. Auch die Urinmenge zeigt anfänglich eine deutliche Einschränkung, die nicht im Verhältnis zum Abfall des Glomerulusfiltrates steht. Dies lässt eine erhöhte tubuläre Rückresorption von Wasser annehmen. MEILMAN[32]

konnte weiterhin zeigen, daß die tubuläre Rückresorption für Natrium und Chlorid vermehrt wird. Es ist aber noch keineswegs klar, ob dieser Einfluss der Veratrumalkaloide ein primäres Phänomen darstellt, obwohl MEILMAN[32] glaubt, daß es sich nicht um das antidiuretische Hormon handelt. Bei langsamer Senkung des Blutdrucks durch eine Infusion fand KÄSER[23] sogar eine deutlich verbesserte Durchblutung der Niere. Dieselbe Beobachtung machten HOOBLER und Mitarb.[27] bei oral verabreichtem Protoveratrin. Die Nierenfunktion scheint auch bei länger dauernder Behandlung nicht wesentlich beeinträchtigt zu werden. Der Rest-N erhöht sich gewöhnlich nicht[33] und die Oligurie verschwindet, sobald das Medikament über längere Zeit verabfolgt wird. Bei sehr eingeschränkter Nierenfunktion kann allerdings eine weitere Verminderung der Filtration zu einer Zunahme des Rest-N führen[32].

Außerdem sind wesentliche Beeinflussungen der Herzfrequenz vorhanden. Genau wie in den Tierversuchen kommt es auch beim Menschen nach Veratrum-Präparaten zu einer ausgesprochenen Bradycardie. Es handelt sich hier meistens um eine Sinusbradycardie. Bei Verabreichung größerer Dosen, besonders bei den Patienten, bei denen schon eine Bradycardie vorliegt, können Rhythmusstörungen in Form von Wenckebachschen Perioden, Knotenrhythmus, partiellem oder totalem Block, ähnlich wie bei der Digitalisintoxikation, ventrikuläre Extrasystolen oder Bigeminie auftreten[29]. Diese Rhythmusstörungen sind in gleicher Weise wie die Bradycardie durch Belladonna-Alkaloide rasch zu beseitigen (25; 33). Die Aufhebung der Bradycardie führt nur zu einer geringfügigen Steigerung des Blutdrucks[26]. Es ist unter Umständen möglich, daß die Bradycardie bei manchen Patienten sehr stark ist und andererseits noch keine Blutdrucksenkung eingetreten ist, da beide Vorgänge nicht unbedingt miteinander verbunden sind. In solchen Fällen ist die Anwendung einer erhöhten Dosis bis zu einer Drucksenkung nicht möglich.

Die Veränderungen des Herzminutenvolumens durch Veratrumalkaloide sind unterschiedlich. Normalerweise kommt es aber nicht zu einer Vergrößerung. FREIS und Mitarb.[24] fanden in zwei Fällen mit Herzinsuffizienz und Hypertonie eine Vermehrung des Herzminutenvolumens um 20-24%. Diese günstige Wirkung bei Herzinsuffizienz wird von HOOBLER und Mitarb.[33] sowie von WILKINS[34] bestätigt. SPÜHLER und WYSS[35] glauben dem Protoveratrin sogar eine digitalisähnliche Wirkung zuschreiben zu können. Dieser digitalisähnliche Effekt konnte- wie vorher schon beschrieben - pharmakologisch sichergestellt werden.

Allerdings muss beachtet werden, daß es sich hierbei vielleicht um eine indirekte reflektorische Veratrinwirkung handelt und man kann daher nicht mit aller Sicherheit diese Wirkung annehmen. Meistens wird eine Abnahme des Herzminutenvolumens beschrieben (33; 36; 37). Der günstige Effekt auf das Herz kann auch zu einer Verkleinerung des Herzminutenvolumens führen. Desgleichen zeigt sich bisweilen eine Aufrichtung von negativen T-Wellen im Elektrokardiogramm. Es wird daher allgemein den Veratrumalkaloiden eine besonders günstige Wirkung bei dekompensierten Herzkranken zuerkannt.

Klinik

1) Erfahrungen bei kurzfristiger Behandlung.

Es liegen bereits sehr viel Berichte über die Erfahrungen mit Veratrumalkaloiden vor, besonders amerikanische Arbeiten, die sich hauptsächlich auf Veratrum viride-Präparate stützen. Die Ergebnisse der einzelnen Autoren können aber schlecht miteinander verglichen werden, weil die angewandten Alkaloide zu sehr in ihrer Zusammensetzung variieren. Die allgemeine Erfahrung ist dahingehend, daß es bei intravenöser Verabreichung zu einem starken Abfall sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdruckes kommt, welcher aber nur kurz dauernd ist und 1-7 Stunden betragen kann (25; 38; 39). Auffällig ist dabei eine individuell sehr verschiedene Ansprechbarkeit (40; 41). Erhebliche Nebenwirkungen werden bei den meisten Patienten beschrieben, da die toxische und wirksame Dosis sehr eng zusammenliegen. Bei Anwendung von gemischten Alkaloiden sind größere Dosen erforderlich als bei den Reinalkaloiden[42].

Dagegen sind hervorragende Erfolge in der Behandlung von Schwangerschaftstoxikosen beschrieben worden (20; 23; 30; 43; 44; 45; 46; 47

KÄSER[23] beobachtete bei 100 Spätgestosen, die mit Protoveratrin behandelt wurden, eine mütterliche Sterblichkeit von 0%.

Auch zur kurzfristigen Behandlung von hypertonischen Krisen und Enzephalopathie sehen manche Autoren die intravenöse Veratrumalkaloidbehandlung als besonders gut geeignet an (48; 49; 50). SPÜHLER und WYSS[35] beobachteten mit 1-2 stündlich ½ Tbl. Protoveratrin (1 Tbl.= 0.125 mg) gleichmässige Blutdrucksenkung besonders bei jüngeren Patienten mit schwerer fixierter Hypertonie. Dabei spielte die Dauer des Bestehens keine Rolle.

2) Erfahrungen bei langfristiger Behandlung.

Zur langfristigen Behandlung empfehlen die meisten Autoren die orale Behandlung. Vereinzelt werden länger dauernde intravenöse Verabreichungen empfohlen. MOYER und Mitarb.[51] fanden bei kontinuierlichen Infusionen von Veriloid über längere Zeit hinaus, daß sich enzephalopathische Manifestationen bei 13 von 17 Patienten besserten. Allerdings mußte bei einigen Patienten das Medikament abgesetzt werden, weil Erbrechen und ein schwerer Schluckauf entstand.

Wie schon vorher ausgeführt, wurden zur Hochdruckbehandlung meistens gemischte Alkaloide verwandt. Es seien hier nur einige aufgezählt:

Vertavis ist nach "Craw units" standardisiert. Es handelt sich bei diesem Präparat um gemischte Alkaloide von Veratrum viride. Die durchschnittliche Tagesdosis wird mit 30-80 Craw-units angegeben (eine "craw-unit" ist die Menge von Alkaloiden, welche nötig ist, um die Kontraktionen des Herzens bei der Daphnia magna unter Standardbedingungen zum Stillstand zu bringen).
Von Veriloid ist die durchschnittliche Tagesdosis 8-16 mg. Es handelt sich dabei um eine gereinigte Mischung von Veratrum viride Alkaloiden.
Anatensol, von welcher die tägliche Durchschnittsdosis 2-10 mg beträgt, ist eine noch stärker gereinigte Mischung von Veratrum viride Alkaloiden.

Die meisten therapeutischen Versuche, insbesondere in der amerikanischen Literatur sind mit Veriloid angestellt worden. Über günstige Ergebnisse bei stationärer Behandlung und einschleichender Dosierung berichten GROPPER und Mitarb.[39], KAUNTZE und TROUNCE[41]; KORNEL und SKLAN[50]; WILKINS und Mitarb.[52]. Jedoch liegen die hypotensive und toxische Wirkung so nahe zusammen, daß eine Behandlung außerhalb eines Krankenhauses nahezu unmöglich ist.[41] PHILLIPS[53] kommt zu dem Schluss, daß orale Veriloid-Therapie von wenig oder keinem Nutzen in der ambulanten Behandlung der Hypertonie ist. McNAIR und Mitarb.[54] erklären ihre negativen Ergebnisse bei ambulanter Behandlung mit Veratrum viride über 2-5 Monate hinaus möglicherweise mit dem Phänomen einer Tachyphylaxie. Auch BARROW und SIKES[55] beobachteten bei einigen Patienten dieses Phänomen.

HOOBLER und DONTAS[56] glauben, daß ungereinigte Veratrummischungen Alkaloide enthalten, welche die toxischen Nebenerscheinungen vermehren ohne auf den Blutdruck zu wirken. Damit stimmt die klinische Beobachtung überein, daß die Häufigkeit der Nebenerscheinungen am stärksten bei der Behandlung mit Vertavis ist, etwas geringer mit Veriloid und am geringsten mit Protoveratrin. Diese Tatsache wird

mit der Möglichkeit einer exakteren Dosierung von Protoveratrin erklärt[57]. DOYLE und SMIRK[42] beschreiben eine effektive Dosis von Protoveratrin mit 0.5-1 mg, während die der gemischten Alkaloide 5-10 mal größer ist. Die Differenz zwischen therapeutischer und toxischer Dosis ist 0.1 mg. ALLEN und Mitarb.[58] sehen diese Hoffnung einer besseren Wirkung von Protoveratrin aber nicht als erfüllt an, nach ihnen scheint Protoveratrin dieselben Nachteile zu haben wie die anderen Veratrummischungen. HUEBER und WOHLRAB[59] sahen unter Protoveratrinbehandlung nur bei 6 von 70 Patienten während der Beobachtungsdauer von ½ Jahr ausreichende Blutdrucksenkung ohne Nebenwirkungen. HOOBLER und Mitarb.[33] halten eine Protoveratrinbehandlung angezeigt bei Fällen von Hochdruck, die mit Herzinsuffizienz Enzephalopathie und Retinopathie kompliziert sind. WILBRANDT[21] betrachtet die perorale Behandlung mit Protoveratrin für sehr problematisch wegen der grossen Blutdruckschwankungen. Im Gegensatz zu Hydergin und Rauwolfia sieht er die Wirkung von Protoveratrin nach wenigen Stunden regelmässig abklingen.

Nebenerscheinungen

Diese bestehen hauptsächlich in Schwindel und Erbrechen. GOLDMAN und FRIERSON[60] beobachteten dies bei über 50% ihrer Falle, die mit Veriloid behandelt wurden. COE und Mitarb.[61] berichten bei 2/3 ihrer Patienten über toxische Nebenwirkungen. Auch SMIRK und CHAPMAN[38] sahen unter Anatensol (gereinigte Mischung von Veratrum viride Alkaloiden) schwere toxische Erscheinungen in Form von Erbrechen, Ohrensausen, Erstickungsgefühl, starke Bradycardie. WILKINS[62] betont, daß man evtl. auftretende Nebenerscheinungen sehr rasch mit Ephedrinsulfat (30 bis 45 mg) und/oder Atropin (0.1-1 mg) bekämpfen kann. Er empfiehlt eine einschleichende Dosierung, bis der Patient anfängt Schwindel zu spüren, um dann leicht wieder mit der Dosierung zurückzugehen. KORNEL und SKLAN[50] betonen die kummulative Wirkung des Medikamentes und empfehlen daher jede Woche eine 1-tägige Pause einzulegen. Einige Autoren beobachteten eine orthostatische Hypotonie nach Veratrumalkaloiden (31; 63).

5) Kombinationspräparate

Durch Kombination von Hochdruckmitteln, welche einen unterschiedlichen Angriffspunkt haben, glaubte man bessere hypotensive Wirkungen erzielen zu können. Den ersten Platz in der Kombinationsbehandlung nehmen die Rauwolfiaalkaloide ein, weil übereinstimmend, wie schon aus der Abhandlung über die Rauwolfia-Alkaloide hervorgeht, dieses als Hochdruckmittel mit den wenigsten Nebenwirkungen gilt. ARNOLD und OERTEL[1](1955) empfehlen, daß man bei jeder medikamentösen, also auch der parenteralen Hochdrucktherapie akuter Zustände auf einer Basis von Reserpin aufbauen soll.

Hydrazinophthalazine + Reserpin scheint nach den Erfahrungen der meisten Autoren keine Wirkung bei schweren Hochdruckformen zu haben. FRANK,CANOSA und LORENZO[2](1954) halten diese Kombination besonders geeignet für den tätigen Patienten, weil sie oral verabreicht werden kann und 3 oder 4 mal täglich über viele Monate hinaus gegeben werden kann. KÜHNS und Mitarb.[3](1954) beobachteten 214 Hypertoniker auf die Blutdruckwirkung von Nepresol, Reserpin und die Kombination dieser beiden Substanzen untereinander. Sie fanden bei Gegenüberstellung der Fälle mit statistisch gesicherter Blutdrucksenkung bei essentieller Hypertonie eine bessere Wirkung auf Nepresol, während bei den renalen Hypertonien der auf Reserpin ansprechende Prozentsatz größer war. Bei der Kombination von Nepresol mit Reserpin reagierten bei essentieller Hypertonie sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck. Bei renalen Hypertonien wurde nur eine günstige Beeinflussung des diastolischen Blutdruckes gefunden. Im allgemeinen wird eine verbesserte hypotensive Wirkung mit weniger Nebenerscheinungen bei leichten und mittelschweren Hochdruckfällen beschrieben(4;5;6;7;8;9;10;11).

Bei der Anwendung von Reserpin + Hexamethonium wird eine Milderung der Nebenerscheinungen des Hexamethoniums beschrieben(12;13;14;15). HUGHES,DENNIS und MOYER[16](1955) verglichen die Ergebnisse von Reserpin allein angewandt, von Reserpin+Hydralazine und für Reserpin+Hexamethonium. Die Rückkehr zu normalen Blutdruckwerten betrug bei der Behandlung mit Reserpin allein 12%; für Reserpin + Hydralazine 33% und für Reserpin + Hexamethonium 47% . Bei der kombinierten Behandlung von Reserpin + Hexamethonium sehen letztere Autoren es als besonderen Vorteil an, daß sie vom Hexamethonium nur die Hälfte der Durchschnittsdosis anwenden konnten, als bei der alleinigen Behandlung mit Hexamethonium.

Bei Kombination von Pentapyrrolidinium + Reserpin wird die Ansprechbarkeit auf Pentapyrrolidinium begünstigt; es genügen kleinere Dosen und die Nebenwirkungen werden verringert. Eine Reihe von Autoren berichtet über günstige Erfahrungen (18;19;20;21). SMIRK[22](54), der ein großes Patientengut beobachten konnte unter der Behandlung mit den neueren Hochdruckmitteln, betrachtet obige Kombination als das beste blutdrucksenkende Mittel, mit dem er bisher Erfahrungen machen konnte.

Über die Kombinationsbehandlung Veratrumalkaloide + Rauwolfia liegen nicht sehr viel Berichte in der Literatur vor. Doch scheint es mit dieser Kombination zu keiner klaren additiven oder synergistischen Wirkung zu kommen(18;23). ARNOLD[24](1955) empfiehlt bei akuten Hypertonien mit einer Reserpinbehandlung intramuskulär oder auch intravenös zu beginnen und dann in zweiter Linie Protoveratrin anzuwenden, wenn das Ergebnis der Reserpinbehandlung nicht befriedigend ist.

Bei der Kombination Hexamethonium + Hydrazinophthalazine handelt es sich bei beiden Medikamenten um stärker wirkende Mittel und die Autoren, welche Erfahrungen mit dieser Behandlungsmethode haben, wenden sie nur bei schweren Hochdruckfällen an. McCUBBIN und PAGE[25](1953) fanden allerdings bei Hundeversuchen keinen synergistischen Effekt von Hexamethonium + Apresolin. FRANK,CANOSA und LORENZO[2](1954) halten diese Kombination für nicht praktisch und außerordentlich gefährlich. Sie empfehlen diese Behandlung nur für ganz desperate Fälle unter fortlaufender Beobachtung. KHAN[26](1953) sah keine Potenzierung des Effektes und oft sehr unangenehme Nebenerscheinungen. Auch KVALE[27](1952); TAYLOR,CORCORAN,DUSTAN und PAGE[28](1954) sehen eine Indikation für die Anwendung dieser Kombination nur in Fällen von schwerer Hypertonie. KLAYMAN,SILBERG und KARLEN[29](1953) beschrieben einen Todesfall an paralytischem Ileus. HILKER,RHOADS und BILLINGS[30](1953) mahnen zur besonderen Vorsicht bei älteren und schwer atherosklerotischen Patienten, ebenso GRIMSON und Mitarb.[31](52 Günstigere Resultate sah MOYER[32](1953). Er fand, daß die Hydralazine den hypotensiven Effekt von Hexamethonium verstärken können, wenn die erstere Droge nach der letztgenannten gegeben wird. Auch FREIS und Mitarb.[33](1952) sahen bessere Behandlungsergebnisse bei kombinierter Behandlung. Sie gaben Epinephrin bei zu starker Hypotension. Sie halten das Hochlegen der Füße für sehr wichtig, um die cerebrale Zirkulation aufrecht zu erhalten. JOHNSON,FREIS und SCHNAPER[34](1952)

befürworten besonders eine alternierende Behandlung von Hexamethonium und Hydrazinophthalazine, weil dann eine Toleranzentwicklung nicht so schnell eintreten soll. Auch glaubten sie, daß es logisch sei, ein Medikament zu verabreichen, welches eine Vermehrung der renalen Durchblutung hervorruft zusammen mit Hexamethonium, welches eine renale Ischämie hervorrufen kann. SCHROEDER,MORROW,MITCHELL und PERRY[35](1954) gaben ihrer Behandlung mit der Kombination Hexamethonium + Hydrazinophthalazin den Namen "Hyphex". Beim Vergleich von behandelten und unbehandelten Patientengruppen war die Sterblichkeit bei denen, die sich der Behandlung unterzogen hatten 21% im Gegensatz zu 89%, die diese Behandlung wieder abgebrochen hatten. Sie erklären die schlechteren Ergebnisse in der Literatur damit, daß sowohl Hexamethonium als auch Hydrazinophthalazin in zu kleinen Dosen gegeben worden sei. Bei Patienten, die im Anfang resistent sind, zeigten sich die Erfolge öfter erst später. Selbst nach 2-jähriger Behandlungsdauer sahen sie keine Abschwächung der Wirkung durch Gewöhnung. Bei renaler Insuffizienz sahen sie weniger gute Erfolge. Allerdings beobachteten sie eine neue Krankheit durch diese Therapie in Erscheinung treten. Bei 4 Negern kam es zu sich ganz schnell entwickelnden Lungenkomplikationen. Pathologisch sah man eine akute interstitielle Fibrose der Lunge, die sich in 1 Woche entwickelt hatte. So halten auch die letzteren Autoren das Hyphex für ein "kalkuliertes Risiko", welches gegeben werden kann, wenn die Hypertonie das Leben bedroht, aber nicht wenn die Krankheit in milderen Stadien ist und andere Drogen wirksam sind.

Zusammenfassung

Es werden Pharmakologie, hämodynamische Veränderungen, klinische Erfahrungen und Nebenerscheinungen der im Augenblick am häufigst angewandten blutdrucksenkenden Substanzen mitgeteilt. Während sich die Rauwolfiaalkaloide durch einen vorwiegend zentralen Angriffspunkt auszeichnen, vermutet man bei den Hydrazinophthalazinen eine zentrale, humorale und periphere Wirkung. Das Hexamethonium und Pentapyrrolidinium sowie die Depotlösungen beider Substanzen gehören zu den Ganglienblockern. Die Veratrumalkaloide sollen über den sogenannten Bezold-Jarisch Reflex wirken.

Über die hämodynamischen Veränderungen bei den Rauwolfiaalkaloiden wird unterschiedlich berichtet. Die Wirkungsdauer ist langanhaltend; die klinischen Ergebnisse sind jedoch nicht einheitlich. Die guten Ergebnisse bewegen sich zwischen 36-80%. Müdigkeit ist die häufigste Nebenerscheinung. Andere aber selten beobachtete Nebenwirkungen(meistens bei Überdosierung) sind Trockenheit der Schleimhäute, schmerzhaftes Schweregefühl in den Muskeln, Rötung des Gesichtes, nasale und konjunktivale Rötung, Schläfrigkeit, Depression, Erregung, Schwindel, Brechreiz, Diarrhöen und Potenzstörungen. Bei üblicher Dosierung sind die Nebenwirkungen jedoch geringfügig und rasch reversibel.

Die Hydralazine rufen eine deutliche Vermehrung des Herzminutenvolumens und der Nierendurchblutung hervor. Bei akuter Verabreichung kann es zu den schwersten Nebenerscheinungen kommen, und wird diese Therapieform daher nicht häufig angewandt. Bei Dauerverabreichung kommt es sehr auf eine individuelle Dosierung und die individuelle Ansprechbarkeit an. Nebenerscheinungen sind häufiger als bei den Rauwolfiaalkaloiden und können in Form von Kopfschmerzen, Nausea, Nervosität, Herzklopfen, Ödemen, Urticaria, Fieber, Pancytopenie, Magendarmblutungen, Psychosen, Angstperioden, toxischen Reaktionen, die Kollagenkrankheiten ähneln und Lupus-erythematodes ähnliche Bilder hervorrufen können,

Angina pectoris-ähnlichen Beschwerden und sogar Herzinfarkt auftreten. Der Prozentsatz der durch die Hydrazinophthalazine günstig beeinflussten Hypertoniker beträgt zwischen 31-68%. Über eine Toleranzentwicklung wird unterschiedlich berichtet.

Mit Hexamethonium kann praktisch jeder Hochdruck gesenkt werden. Jedoch steht dabei der orthostatische Kollaps im Vordergrund und die damit verbundenen Nebenerscheinungen. Zur Einstellung halten fast alle Autoren eine stationäre Behandlung für dringend erforderlich. Es werden als Indikationen maligne Hypertonie, schwere Hypertonie mit Blutungen und Ödem im Fundus, Linksherzinsuffizienz und erhebliche Kopfschmerzen genannt. An Nebenwirkungen sind beobachtet worden: Lungenveränderungen, Obstipation, paralytischer Ileus, Blasenatonie, Störungen der Akkomodation, Impotenz, paradoxe Blutdrucksteigerungen, Schädigung des Foeten bei schwangeren Frauen, Cerebral- und Coronarthrombosen, Aneurysma dissecans, Bromintoxikationen und Toleranzentwicklung. Sogar tödliche Zwischenfälle sind berichtet worden.

Pentapyrrolidinium und die Depotlösungen von Hexamethonium und Pentapyrrolidinium zeichnen sich durch eine längere Wirkungsdauer aus. Über die Art dieser Verabreichung existieren in der Literatur noch nicht sehr zahlreiche Berichte. Doch scheinen die Nebenwirkungen ebenso schwer zu sein wie beim Hexamethonium.

Bei den Veratrumpräparaten handelt es sich um ein Medikament, welches bei Schwangerschaftstoxikosen und Schwangerschaftseklampsien seinen hervorragenden Platz hat. Über die Hämodynamik wird unterschiedlich berichtet. Die geringe therapeutische Breite macht eine sorgfältige individuelle Dosierung erforderlich und es kommt nur zu kurzdauernder Blutdrucksenkung. Nebenerscheinungen sind sehr häufig und sind Schwindel, Erbrechen, Ohrensausen, Erstickungsgefühl, starke Bradycardie und orthostatische Hypotonie.

Im Augenblick scheint die Rauwolfia den ersten Platz in der Hochdruckbehandlung einzunehmen, da sie ein mildes Antihypertonicum ist, welches sich für leichte und mittelschwere Hochdruckfälle eignet, aber auch manchmal bei

schweren Hochdruckfällen wirksam sein soll. Es ist besonders zur Kombinationsbehandlung geeignet, da es die Nebenwirkungen gefährlicherer Hochdruckmittel mildert.

Da viele Autoren die Entstehung des Hochdrucks als ein komplexes Geschehen auffassen, bei welchem der eine oder andere Faktor dominiert, ist dem Arzt die Möglichkeit gegeben aus oben geschilderten Medikamenten das für den Patienten am besten geeignetste herauszufinden.

Aus vorliegender Arbeit ist zu ersehen, daß man für die Behandlung des Hochdrucks keine festen Regeln aufstellen kann; es sind jedoch gegenüber früheren Zeiten wesentliche Fortschritte erzielt worden.

Herrn Privatdozenten Dr.med.J. M o e l l e r bin ich für die Überlassung des Themas und die wertvollen Anregungen zu grossem Dank verpflichtet.

Herrn Professor Dr.med. E. W o l l h e i m sage ich für die Übernahme des Korreferates meinen verbindlichsten Dank.

Literatur (Rauwolfia-Kapitel)

Achelis und Kroneberg (12)	Arzneim.-Forsch. 5, 204 (1955)
Andreae and Smith (27)	American Journal of the Medical Sciences 230, 45 (1955)
Arnold und Oertel (33)	Ztschr. für Kreislaufforschung 44, 310 (1955)
Barsa and Kline (47)	JAMA 158, 2 (1955)
Bein (13)	Experientia, IX, 107 (1953)
Bein, Gross, Tripod und Meier (4)	Schweiz.med.Wschr. 83, 1007 (53)
Charkravarty, Chaudhuri and Chaudhuri (35)	Indian Med.Gaz.86, 348 (1951)
Dasgupta, Ray and Werner (8)	Indian J.Med.Sci. 7, 597 (1953)
Dasgupta, Ray, Roy and Werner (14)	Indian Journ.of Medical Sciences 7, 229 (1953)
Dennis, Hughes and Moyer (25)	Fed.Proc.(Am.) 13, 347 (1954)
Doyle and Smirk (31)	The Lancet, 1096 (1954)
Galambos (38)	Angiology 5, 449 (1954)
Genest, Adamkiewicz, Robillard and Tremblay (40)	Canad.Med.Assoc.J. 72, 483 (1955)
Gupta, Deb and Kahali (49)	Indian Med.Gaz. 78, 547 (1943)
Hahn (30)	Hippokrates 25, 218 (1954)
Heintz und Losse (22)	Dtsch.Med.Wschr. 1448 (1954)
Herbeuval, Cuny, Manciaux et Guidat (36)	Presse méd. 759 (1954) Nancy.
Hess (7)	Helv.Physiol.et Pharmacol.Acta 5, (Suppl.4:5) 1947.
Hübner, Schettler und Stein(43)	Dtsch.med.Wschr. 47; 51 (1955)
Huchtemann und Pflugfelder (48)	Schweiz.Med.Wschr. 85, 627 (1955)
Hughes, Moyer and Deaschner (34)	Arch.Int.Med. 95, 563 (1955)
Jahrmärker (24)	Z.klin.Med. 153 , 89 (1955)
Kety und Schmidt (53)	J.Clin.Investig. 27, 476 (1948)
Klausgraber (42)	Wiener Med.Wschr. 103, 430 (1953)
Kleh and Fazekas (52)	Amer.J.Med.Sci. 228, 560 (1954)
Kleinsorge und Wittig (26)	Die Medizinische 33/34, 1086(54)
Kuschke und Gruner (19)	Klin.Wschr. 32, 563 (1954)
Kuschke und Frantz (18)	Arch. exper.Path.u.Pharmakol. 224, 269 (1955)

Löffler,Essellier,Prött und Weegmann (39)	Schweiz.med.Wschr. 63, 1012(1953)
Mc Queen, Doyle and Smirk (5)	Nature(Lond.) 174, 1015 (1954)
Mc Queen, Doyle and Smirk (54)	Circulation 11, 161 (1955)
Meyer-Leddin (44)	Med.Klin. 295 (1954)
Moyer (17)	Annals New York Academy of Sciences 59, 82 (1954)
Moyer,Hughes and Huggins (15)	Amer. J.Med.Sci. 227,640 (1954)
Müller,Schlittler und Bein (3)	Experientia 8, 438 (1952)
Pauli und Franzen (37)	Therapie der Gegenwart 93 /10 (1954)
Perera (21)	Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 86, 453 (1954)
Pletscher,Shore,Brodie (9)	Science 122, 374 (1955)
Pütz und Spies (51)	Wien.med.Wschr. 409 (1954)
Rea and Fazekas (50)	Arch. Int.Med. 95, 538 (1955)
Reubi, Müller et Stucki (20)	Helvet.med.acta,Ser.A., 493 (54)
Shore,Silver, Brodie (10)	Science 122, 284 (1955)
Smirk and Mc Queen (46)	Lancet, II, 115 (1955)
Speckmann (54)	Ther.Gegenw. 94, 44 (1955)
Steinegger (2)	Bulletin Galenica 17, 50 (1954)
Schumann (23)	Klin.Wschr. 220 (1954)
Schlagel and Nelson (11)	J.Amer.Pharmaceut.Assoc.,Scient. Ed. 43, 505 (1954)
Schneider, Earl, Dibble,Holden and Rinehart (6)	Neurology (Minneapolis) 4, 657 (1954)
Tripod und Meier (16)	Arch.internat.Pharmacodynamic. 97, 251 (1954)
Tuchman, Sletten and Crumpton(32)	Amer.Heart J. 48, 449 (1954)
Vakil (1)	Brit.Heart Journ. XI, 350 (1949)
Vida (29)	Die Medizinische 1157 (1952)
Walsen (41)	Therapie der Gegenwart 93, 420 (1954)
Wilkins and Judson (28)	New England J.Med. 248, 48(1953)

L i t e r a t u r (Hydrazinophthalazine)

Abaza et Varroud-Vial (48)	Praxis (Bern), 1093 (1953)
Arnold und Pfisterer (49)	Z.Kreislaufforschg. 43, 286 (1954)
Bein, Tripod u. Meier (8)	Experientia Basel 8, 74 (1952)
Bein,Gross,Tripod und Meier (3)	Schweiz.med.Wschr. 83, 1 (1953)
Britton, Taylor and Ahlquist (11)	Federation Proc. 10, 282 (1951)
Doering, Koch, Kühns und Schwab(34)	Dtsch. Archiv für klin. Med. 201, 44 (1954)
Dustan, Taylor, Corcoran and Page (56)	J.A.M.A. 154, 23 (1954)
Esselier,Luscher and Morandi (65)	Schweiz.med.Wschr. 83, 340 (1953)
Eurman, Wachspress,Wertheim (47)	Amer.J.Med. 17, 712 (1954)
Feraboli (62)	Minerva med.(Torino) I, 413 (1954)
Frank, Canosa u. Lorenzo (66)	Third Internat.Congress of Internal Medicine Stockholm 15-18 Sept. 1954
Freis (30)	Med.Illustrated 5, 53 (1951)
Freis u. Finnerty (20)	Proc.Soc.Exper.Biol.& Med. 75,23 (1950)
Freis,Rose,Higgins, Finnerty, Kelley and Partenope (26)	Circulation 8, 199 (1953)
Gill, Garfield, Duncan and Reinhardt (68)	Amer.J.Med.Sci. 226, 249 (1953)
Grimson,Chittum and Metcalf(9)	Federation Proc. 9, 279 (1950)
Gross, Druey und Meier (1)	Experientia 7, 11 (1950)
Gross,Nolepp,Sulser,Doeberlin und Kündig (13)	Klin. Wschr. 33, 372 (1955)
Hafkenschiel,Friedland,Yobaggy und Crumpton (38)	J.Pharmacol. 103 , 345 (1951)
Hafkenschiel and Lindauer (43)	Circulation 7, 52 (1953)
Harris and Phelan (64)	Geriatrics 9, 431 (1954)
Hilker,Rhoads and Billings (50)	J.Amer.med.Ass. 153, 5 (1953)
Hofmann-Credner und Siedeck (33)	Z.Kreislaufforschg. 43, 217 (1954)
Hoobler (58)	Amer.J.Med. 17, 259 (1954)
Hoobler and Dontas (35)	Pharmacological Reviews 5, 135(53)
Jahn,Jakob und Leutschaft (69)	Ärztl.Wschr. 1214 (1953)
Johnson,Freis and Schnaper (40)	Circulation 5, 833 (1952)

Kaufman (53)	J.A.M.A. 151, 1488 (1953)
Kleh and Fazekas (39)	Amer.J.Med.Sci. 227, 57 (1954)
Lattanzi e Panichi (72)	Progr.med.(Napoli) 11, 72 (1955)
Mader and Iseri (37)	Amer.Heart J. 50, 556 (1955)
Mc Cubbin and Page (12)	Amer.J.med.Sci. 226, 632 (1953)
Meier,Tripod and Brüni (17)	Arch.exper.Path.u.Pharmakol.223, 338 (1954)
Meier,Tripod und Brüni (2)	Arch.internat.Pharmacodynamie 101, 158 (1955)
Merrill and Kenyon (46)	Amer.J.Med.Sci. 226, 623 (1953)
Moyer (67)	Arch.Int.Med. 91, 419 (1953)
Moyer and Handley (5)	J.Lab.& Clin.Med. 36, 969 (1950)
Moyer and Huggins (4)	J.Pharmacol. & Exper.Therap. 106, 407 (1952)
Moyer,Handley and Huggins (71)	J.Pharmacol.& Exper.Therap. 103, 368 (1951)
Moser,Syner,Malitz and Mattingly (55)	J.A.M.A. 152, 1329 (1953)
Muller,Rast,Pryor,Orgain (61)	J.Amer.Med.Ass. 157, 894 (1955)
Page (44)	J.A.M.A. 147, 1311 (1951)
Perry and Schroeder (59)	J.Amer.Med.Assoc. 154, 670 (1954)
Pütz and Posthofen (45)	Dtsch.med.Wschr. 1257 (1954)
Reinhardt and Waldron (60)	J.A.M.A. 155, 1491 (1954)
Renzi and Gaunt (16)	Amer.J.Physiol. 175, 313 (1953)
Reubi (21)	Helv.med.Acta 17,Suppl.26,9,(50)
Ricci (42)	Rass.Fisiopat. 25, 477 (1953)
Riven, Popcock, Kory, Roehm, Anderson and Meneely (70)	Amer.J.Med. 14, 160 (1953)
Rowe,Huston,Maxwell, Crosley and Crumpton (32)	Journ.of Clin.Investigation 34, 115 (1955)
Schmid, Reubi u.Stettler (24)	Cardiologia 23, 90 (1953)
Schmid und Reubi (23)	Helv.med.acta 17, 543 (1950)
Schmid und Kellner (31)	Schweiz.Med.Wschr. 83, 1114(1953)
Schmidt und Kellner (27)	Cardiologia 23, 350 (1953)
Schroeder (28)	J.Lab.& Clin.Med. 38, 949 (1951)
Schroeder (7)	Circulation 5, 28 (1952)
Schuler und Meier (18)	Helv.Physiol.Acta 13, 106 (1955)
Schuler und Meier (19)	Arch.exp.Path.und Pharmacol. 223, 169 (1954)

Schumann (25)	Klin. Wschr. 31, 712 (1953)
Shackman, Swiller and Morrison(57)	J.Amer.Med. Assoc. 155, 1492 (1954)
Shapiro und Grollman (14)	Circulation 8, 188 (1953)
Stein und Hecht (29)	Journ.of Clin.Investigation34, 867 (1955)
Sturtevant (15)	Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 84,101 (1953)
Taylor, Dustan,Corcoran and Page (41)	Arch. Int.Med. 90, 734 (1952)
Taylor,Page and Corcoran (6)	Arch.Int.Med. 88, 1 (1951)
Vander-Kolk, Dontas and Hoobler(36)	Amer.Heart J. 48, 95 (1954)
Walker,Wilson,Atkins,Garrett and Richardson (10)	J.Pharmacol.& Exper.Therap. 101,368 (1951)
Wilkins and Judson (54)	J.Am.Physicians 66, 175 (1953)
Wilkinson,Backman,and Hecht (22)	J.Clin.Invest. 31, 872 (1952)
Yonkman (51)	J.Michigan State M.Soc. 50,160 (1951)
Yonkman and Freis (52)	Angiology 3, 36 (1952)
Zion, Goldberg, Gear and Whidborne (63)	S.Afric.J.Clin.Sci. 4, 275 (1953)

L i t e r a t u r (Hexamethonium)

Arnold und Pfisterer (4)	Z.Kreislaufforschg. 43, 265(1954)
Arnold und Rosenheim (3)	Lancet 2, 321 (1949)
Barlow und Ing (1)	Brit.J.Pharmacol. 3, 298 (1948)
Beaven and Murphy (73a)	Brit.Med.J. Nr.5958, 77 (1956)
Bernsmeier,Esser und Lorenz (6)	Schweiz.med.Wschr. 81,452 (1951)
Berthoud et Yaybulak (27)	Helvet.med.Acta,Ser.A 21, 141(54)
Bessman,Alman u. Fazekas (36)	Arch.Int.Med. 89, 893 (1952)
Birkhead and Allen (92)	Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic 29, 489 (1954)
Blainly (18)	The Lancet, May 17 (1952)
Burch (89)	Circulation XI, 271 (1955)
Burn and Dale (80)	J.Pharm.Exper.Therap. 6,417(1915)
Callahan, Sutherland, Fulton and Kline (64)	Arch. Int.Med. 90, 468 (1952)
Campbell, Allan and Robertson(67)	Brit.M.J. 2, 804 (1950)
Campbell, Graham and Maxwell (56)	Brit.Med.J. 251 (1952)
Chiaverini and da Silva (55)	Rev.Paulista Med. 44, 269(1954)
Crumpton und Murphy (35)	J.Clin.Invest. 31, 622 (1952)
Crumpton, Rowe, O'Brien,Quillian and Murphy (84)	Circulation Res. 2, 79 (1954)
Dewar,Owen and Jenkins (31)	Brit.Med.J. 1017 (1953)
Doniach, Morrison, and Steiner(62)	Brit.Heart J. 16, 101 (1954)
Duggan,Love and Lyons (88)	Circulation 7, 869 (1953)
Finnerty and Freis (7)	Circulation 2, 828 (1950)
Finnerty, Witkin, Fazekas,Langbart and Young (30)	J.Clin.Invest. 33, 1227 (1954)
Ford, Moyer, Spurr,Smith and Weller (26)	J.Clin.Invest. 32, (1953)
Frank, Canosa and Lorenzo (42)	Third International Congress of Internal Medicine, Stockholm, 15-18 September 1954.
Freis, Finnerty, Schnaper and Johnson (53)	Circulation 5, 20 (1952)
Freis,Rose,Higgins,Kelley,Schnaper and Johnson: (15)	J.Clin.Investigation 31, 629(52)
Freis, Rose, Partenope, Higgins, Kelley, Schnaper and Johnson(87)(91)	J.Clin. Investigation 32, 1285 (1953)

Fullerton and Milne (73)	Canad.med.Assoc.J. 65 (1951)
De Gennes,Courjaret and Bricaire(74)	Bull.méd.Paris 67, 482 (1951)
Gilmore, Kopelman,Mc Michael and Milne (12)	Lancet 2, 898 (1952)
Green (86)	Amer.J.Med. 17, 70 (1954)
Goldsmith (75)	Brit.Med.J. Nr. 4912,522 (1955)
Goldsmith and Hewer (70)	Brit.Med.J. Nr. 4787,759(1952)
Goldstone (68)	South African M.J. 26,552(1952)
Green and Ellis (46)	Circulation 9, 521 (1954)
Grimson, Orgain,Rowe, Sieber and Durham (37)	J.Amer.Med.Assoc. 149, 215 (1952)
Grob and Harvey (8)	Bull.Johns Hopkins Hosp. 87,616 (1950)
Grob,Scarborough,Kattus, and Langford (85)	Circulation 8, 352 (1953)
Holle und Kern (29)	Klin. Wschr. 67 (1954)
Hoobler and Dontas (13)	Pharmacological Review 5,135(53)
Kelley, Freis and Higgins (90)	Circulation 7, 169 (1953)
Kelley, Higgins and Freis (10)	Am.J.Med. 13, 103 (1952)
Kety and Schmidt (32)	J.Clin.Investig. 27, 476 (1948)
Kilpatrick and Smirk (57)	Lancet 6697:8 (1952)
Kleh and Fazekas (33)	Med.Ann.Distr.Columbia 23,480 (1954)
Lips (24)	Ned.Tschr.Geneesk. 96,3057(1952)
Locket,Swann,Grieve and Player(48)	Brit.M.J. 254 (1952)
Locket,Swann, and Grieve (38)	Brit.M.J. 4710:778 (1951)
Lottenbach (9)	Schweiz.med.Wschr. 81, 310(1951)
Lyons and Lord (66)	Brit.Med.J. II, 176 (1951)
Mackinnon (16)	Lancet, II, 12 (1952)
Mc Queen (21)	M.J.Australia 769:1 (1952)
Meier,Tripod und Brüni (81)	Arch.internat.Pharmacodynamics 101, 158 (1955)
Mills and Moyer (23)	Am.J.M.Sc. 226:1 (1953)
Milne and Oleesky (45)	Lancet 1, 889 (1951)
Moeller und Wedl (28)	Klin.Wschr. 33, 10 (1955)
Morris (22)	Lancet 1:322 (1953)
Morrison (59)	Brit.Med.J. 1:1291 (1953)
Moyer and Mills (17)	J.Clin.Investigation 32,172(53)

Moyer,Huggins,Handley,and Mills(82)	J.Pharmacol.&Exper.Therap. 106, 157 (1952)
Moyer,Miller and Ford (71) u.(58)	J.A.M.A. 152, 1121 (1953)
Murphy (79)	The Lancet, 899 (1951)
Palmer (39)	Med.J.Austral. II,428 (1952)
Pariscenti (50)	Atti Lombarda Sci.med.e biol.8 201 (1953)
Paton and Zaimis (2)	Brit.J.Pharmacol.4, 381 (1949)
Restall, and Smirk (5)	Brit.Heart J. 14, 1 (1952)
Restall and Smirk (47)	New Zealand med.J. 49, 206(1950)
Restall and Smirk (51)	Proceedings of the Univ.of Otago Medical School, 29, 10 (1951)
Robillard, Riopelle, Adamkiewicz, Tremblay and Genest (63)	Canad.Med.Assoc.J. 72, 448(1955)
Rosenheim (54)	Brit.Med.J. 4898, 1181 (1954)
Rossi (40)	Minerva med.(Torino)I, 612 (1954)
Sala,Sereni e Pariscenti (19)	Atti Soc.Lombarda Sci.med. e biol. 8, 205 (1953)
Sarnoff (49)	Federation Proc. 10, 118 (1951)
Saunders (52)	The Lancet, 1286 (1952)
Sieber, Grimson and Orgain (61)	Circulation 8, 840 (1953)
Smirk (76)	The Lancet 346 (1951)
Smirk (77)	American Journal of Medicine 17, 839 (1954)
Smirk (52 a)	Am.Heart Jl 42, 530 (1951)
Smirk (60)	New Zealand Med.H. 52,325 (1953)
Smirk, and Alstad (43)	Brit.M.J. 1217 (1951)
Smith, Fowler and Edmunds (78)	Brit.Medical Journal, II, 1243 (1954)
Schroeder and Morrow (72)	J. Lab.& Clin.Med. 40, 941 (1952)
Schwalb (20)	Dtsch.med.Wschr. 1409 (1954)
Turner (41)	Lancet II, 353 (1950)
Turner et al. (65)	Amer.Journ.of Med.Science,May 54
Ullman and Diengott(25)	Arch.Int.Med. 92, 228 (1953)
Vetter,Grabner,Mlczoch und Steinbereithner (14)	Klin. Wschr. 97 (1954)
Waud,Lansing and Lewis (85)	Journ.of Pharmacology and Experimental Therapeutics 114, 271 (55)
Werkö, Wade, Frisk and Elisasch(11)	Lancet 261:470 (1951)

Wien and Mason (34)	Brit.J.Pharmacol. 6 , 155 (1951)
Yonkman and Freis (69)	Angiology 3, 36 (1952)
Young, De Wardener and Miles (44)	Brit.M.J. 2, 1500 (1951)

L i t e r a t u r (Pentapyrrolidinium)

Agrest und Hoobler (6)	J.of Amer.Med.Ass. 157, 990(1955)
Ashby, O'Neill and Maclean (4)	The Lancet, 224 (1955)
Birkhead and Allen (3)	Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic 29, 489(1954)
Libman,Pain and Slack (1)	J.chem.Soc. 2305 (1952)
Freis, Partenope, Lilienfeld and Rose (5)	Circulation 4, 540 (1954)
Ronnov-Jessen (7)	Scand.J.Clin.Laborat.Invest. 7, 160 (1955)
Smirk (2)	Lancet 1:457 (1953)

L i t e r a t u r

(Depotlösung von Hexamethonium- und Pentapyrrolidiniumsalzen)

Goldsmith, Beaven, Lambert (3)	Lancet I, 371 (1953)
Smirk (1)	Lancet 2:695 (1952)
Smith, Fowler and Edmunds (2)	Brit.Med.J. 4899, 1234 (1954)

L i t e r a t u r (Veratrum-Alkaloide)

Allen,Barker,Hines, Kvale,Shick, Gifford and Estes (58) Proc.Staff Meet.Mayo Clin.29, 459 (1954)

Arnold (57) Ther.d.Gegenw. 5, 167 (1952)

Assali,Kistner and Garber (43) Am.J.Obst. & Gynec. 58, 90 (49)

Baker (2) Lancet 1:362 (1860)

Barrow and Sikes (55) Am.Heart J. 41, 742 (1951)

Bezold und Hirt (3) Untersuch.Physiol.Lab.Würzburg, pt.1:73 (1867)

Coe,Best, Kinsman (61) J.amer.med.Assoc. 143, 5 (1950)

Cramer (5) J.Pharmacol.& Exper.Therap. 7, 63 (1915)

Crumpton, Friedland, Kuo, Schnabel, Foltz, Page, Alanis, Hafkenschiel (29) J.Clin.Invest. 30, 634 (1951)

Currens, Myers and Mc Ginty (36) J.Clin.Invest. 31, 623 (1952)

Dawes (12) J.Pharmacol.89, 325 (1947)

Doyle and Smirk (42) Brit.Heart J. 15/439 (1953)

Finnerty (46) New England J.Med. 246, 646(52)

Freis und Mitarb. (24) Journ.Clin.Invest. 28, 353(1949)

Goldman and Frierson (60) Am.J.Med. 14, 168 (1953)

Gropper,Surtshin and Hedrick (39) Arch.int.Med. 87, 789 (1951)

Hoobler and Corley (26) Univ.Mich.B.Bull. 16,362 (1950)

Hoobler, Corley and Kabza (27) Amer.J.Med. 12, 110 (1952)

Hoobler, Corley, Kabza and Loyke(33) Ann.Int.Med. 37, 465 (1952)

Hoobler and Dontas (56) Pharmacological Reviews 5, 135 (1953)

Hueber und Wohlrab (31) Wien.Ztschr.inn.Med. 34,267(53)

Hueber und Wohlrab (59) Wien.Klin.Wschr. 577 (1954)

Jarisch und Richter (6) Arch.f.exper.Path.u.Pharmakol. 193, 355 (1939)

Käser (20) Gynaecologia 135 , 258 (1953)

Käser (23) Schweiz.med.Wschr. 84,171(1954)

Kauntze and Trounce (41) Lancet 6692; 1002 (1951)

Kornel and Sklan (50) Acta med.orient.(Jerus) 12,326 (1953)

Krayer (8) Arch.exper.Path.u.Pharmakol.209 405 (1950)

Krayer and Acheson (9)	Physiol.Rev. 26, 383 (1946)
Krayer, Moes and Mendez (18)	J.of Pharmacol.82, 167 (1944)
Lenel and Bolomey (45)	Permanente Found.M.Bull. 10, 39 (1952)
Losse,Heintz,Kiefer und Görlitz(37)	Verh.Dtsch.Ges.Kreislauff. 17.Tg. 307 (1951)
Lovejoy, Yu, Bruce, Nye, Welch, Brody and Muxworthy(63)	Am.J.M.Sc. 222 , 129 (1951)
Matton (17)	Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie CIII, 13 (1955)
Mc Nair, Griffith and Elek (54)	Amer.Heart J. 40, 382 (1950)
Meilman (30)	J.A.M.A. 153, 540 (1953)
Meilman (32)	J.Clin.Invest. 31, 649 (1952)
Meilman and Krayer (22)	J.Clin.Invest. 28, 798 (1949)
Meilman and Krayer (25)	Circulation 1, 203 (1950)
Meilman and Krayer (28)	Circulation 6, 212 (1952)
Mills and Moyer (48)	Arch. Int.Med. 90, 587 (1952)
Moyer, Miller, Tashnek, Snyder and Bowman (51)	Am. J. Med. 14, 175 (1953)
Nash and Brooker (11)	Amer.chem.Soc. 75, 1942 (1953)
Nungesser und Hiat (19)	J.pharmacol.a.Exper.Therap. 110, 68 (1954)
Osgood (1835) [1]	Am.J.M.Sc. 16, 296 (1835)
Phillips (53)	Permanente Found.M.Bull. 10, 82 (1952)
Rosenheim and Kauntze (44)	Broc.Roy.Soc.Med. 45, 269 (1952)
Rothlin und Cerletti (7)	Schweizerische Med.Wschr. 84, 4; 137 (1954)
Salzberger (4)	Arch.Pharmazie 228, 462 (1890)
Shapiro, Brust, and Ferris (47)	Ann.Int.Med. 36, 807 (1952)
Shapiro and Ferris (40)	Ann.Int.Med. 36, 792 (1952)
Smirk and Chapman (38)	Amer.Heart J. 43, 586 (1952)
Spühler und Wyss (35)	Schweiz.med. Wschr. 925 (1954)
Stearns and Ellis (49)	New England J.Med. 246, 397(1952)
Stoll und Seebeck (10)	Helv.chim.Acta 36, 718 (1953)
Swiss and Maison (13)	J.Pharmacol.& Exper.Therap. 105, 87 (1952)
Taylor and Page (14)	Circulation 4, 184 (1951)
Wang, Ngai and Grossman (16)	Journ.of Pharmacology and experimental Therapeutics 113, 100(54)

Waud, Lansing and Lewis (15)	The Journ.of Pharmacology and Experimental Therapeutics 114, 271 (1955)
Wilbrandt (21)	Schweiz.med.Wchr. 142 (1954)
Wilkins (34)	New England J.Med. 242, 535 (50)
Wilkins (62)	Ann.Int.Med. 37, 1144 (1952)
Wilkins, Stanton and Freis (52)	Proc.Soc.Exper. Biol.& Med. 72, 725 (1949)

L i t e r a t u r (Kombinationsbehandlung)

Agrest and Hoobler (19)	J.of Amer.Med.Ass. 157 ,990(1955)
Arnold (24)	D.M.W. 80, 1489 (1955)
Arnold und Oertel (1)	Ztschr. f.Kreislaufforsch. 44,310 (1955)
Bain, Ashton and Jones (20)	Brit.Med.J.Nr. 4917, 817 (1955)
Damm und Trautner (5)	Dtsch.Med.Wschr. 31 (1954)
Doyle, Mc Queen and Smirk (18)	Circulation 11, 170 (1955)
Finnerty (11)	American Journ.of Medicine XVII , 629 (1954)
Ford and Moyer (12)	GP, VIII, 51 (1953)
Frank, Canosa and Lorenzo (2)	3rd Intern.Congr.of Internal Med. Stockholm 15 - 18.9.1954
Freis, Finnerty,Schnaper & Johnson(33)	Circulation 5, 20 (1952)
Gifford, Allen and Birkhead (21)	Proc.Staff Meet. Mayo Clin. 29, 496 (1954)
Grimson,Orgain,Rowe, Sieber and Durham (31)	J.Amer.Med. Assoc. 149, 215(1952)
Hilker, Rhoads & Billings (30)	J.Amer.med.Assoc. 153, 5 (1953)
Hughes,Dennis and Moyer (16)	Amer.J.Med.Sci. 229, 121 (1955)
Johnson,Freis and Schnaper (34)	Circulation 5, 833 (1952)
Joiner and Kauntze (23)	Lancet I, 1097 (1954)
Khan (26)	Brit.M.J. 1, 27 (1953)
Klayman, Silberg and Karlen(29)	New England J.Med. 248, 1109(53)
Kühns, Djuranovic, Gehrs und Köppen (3)	Klin. Wschr. 930 (1954)
Kvale (27)	Proc.Staff Meet.,Mayo Clin. 27, 489 (1952)
Livesay, Moyer and Miller (14)	J.Amer.Med.Assoc. 155,1027(1954)
Mc Cubbin and Page (25)	Amer.J.Med.Sci. 226, 632 (1953)
Moyer (32)	Arch.Int.Med. 91, 419 (1953)
Naegele, Rosenman, Hoffman and Friedman (7)	Circulation XI, No. 2 (1955)
Pütz und Spieß (15)	Wien.med.Wschr. 409 (1954)
Ricci e Ricordati (9)	Rass.Fisiopat. 26,91 (1954)
Schroeder (6)	Amer.J.Med. 17,540 (1954)
Schroeder and Perry(36)	Circulation 8 (1953)
Schroeder,Morrow and Perry (35)	Circulation 10 , 321 (1954)
Schumann (10)	Die Medizinische, 498 (1954)

Singh(13)	Brit.Med.J.Nr. 4917, 813 (1955)
Smirk (22)	Amer.J.Med. 17, 839 (1954)
Stettbacher (8)	Praxis (Bern), 138 (1955)
Taylor, Corcoran, Dustan and Page (28)	Arch.Int.Med. 93, 705 (1954)
Wilkins, Judson, Stone, Hollander, Huckabee and Friedman (4)	New England J. Med. 250, 477(1954)

L e b e n s l a u f

Am 19.5.1916 wurde ich als Tochter des Steigers Heinrich B o t e r a m und seiner Ehefrau Maria, geb. Deppe zu Bottrop geboren. In Bottrop legte ich nach 4 Volksschuljahren und 9 Jahren Oberlyzeum, 1935 das Abitur ab. Durch Tod des Vaters 1936 und als Ältestes von 8 Kindern gezwungen selbst zu verdienen, konnte ich erst nach 7 Jahren Berufstätigkeit (1936-1938 Sekretärin bei Dr.Deutsch,Chefarzt des Dreifaltigkeitshospitals,Lippstadt/Westf.; 1938-1943 Sekretärin bei Dr.Winkler, Chefarzt der Unfallchirurg. Abtlg.des Marienhospitals,Lünen a.d.Lippe) 1943 mit dem Medizinstudium beginnen. 1945 Physikum an der Universität Münster/Westf. Wegen Zulassungsschwierigkeiten nach dem Zusammenbruch 1945, Fortsetzung des klinischen Studiums erst wieder 1947 in Würzburg. Von 1945-1947 Aushilfstätigkeit an verschiedenen Stellen als Sekretärin,Dolmetscherin,waitress. Wegen finanzieller Schwierigkeiten von 1948-1951 Werkstudentin (Dolmetscherin und Sekretärin bei HICOG,Würzburg). Im November 1952 Abschluss des Staatsexamens an der Universität Würzburg. Pflichtassistentenzeit vom 1.1.1953 - 1.4.1953 an der Universitätsnervenklinik Würzburg und vom 1.4.53 - 1.4.1954 an der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg. Vollapprobation seit 1.4.1954- Vom 1.4.1953 bis jetzt an der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg bei Herrn Professor Dr.Wollheim beschäftigt.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsmittel benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Maria Boteram

RUDOLF DAENR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG